

UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1974

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

BOCCARA Marc

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Juillet 1942, à Tunis (Tunisie).

Présentée et soutenue publiquement le

THROMBOSES VEINEUSES ET MYÉLOME MULTIPLE.
REMARQUES CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Président : Mr. G. MANIGAND, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 1974

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BOCCARA Marc

Intime des Hôpitaux de Paris
N° de 9 Juillet 1975 à Paris (France)

Présentée et soutenue publiquement le



THROMBOSES VEINEUSES ET MYÉLOME MULTIPLE.
REMARQUES CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES
A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Président : Mr. G. MANICAND, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1974

A MES PARENTS

A Annie.

A mes enfants, Michaël et Dorothée.

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE,
le Professeur M. DEPARIS,

Par la maîtrise de son
enseignement quotidien,
par sa bonté, son abnégation,
son dévouement aux plus hum-
bles, il est pour nous
l'exemple du Grand Médecin.

A NOTRE MAÎTRE,
le Professeur G. MANIGAND,

Il nous a fait l'honneur de
présider cette thèse après
nous en avoir confié le sujet.

Au cours de notre internat,
il a suscité notre profonde
admiration par la richesse et
la clarté de son enseignement,
par sa rigueur, par sa bien-
veillance.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur M. ROUX
Monsieur le Professeur R. KUSS
Monsieur le Professeur E. BERNARD
Monsieur le Professeur M. AUSSANNAIRE
Monsieur le Professeur E. BOLTANSKI
Monsieur le Professeur R. TOURNEUR
Monsieur le Professeur M. DEPARIS
Monsieur le Professeur C. LAROCHE
Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

INTERNAT

Monsieur le Docteur R. ROISIN
Monsieur le Docteur JACQUOT
Monsieur le Docteur J.L. CAMUS
Monsieur le Professeur M. DEPARIS
Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE
Monsieur le Professeur J. VILLIAUMEY
Monsieur le Professeur F. DELBARRE
Monsieur le Professeur S. de SEZE
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur Agrégé J.P. CAMUS

A TOUS CEUX

avec qui j'ai eu le plaisir de travailler
et qui m'ont enrichi :

Monsieur le Docteur J.M. KRIVINE

Monsieur le Professeur Agrégé M. SAFAR

Monsieur le Professeur Agrégé C. MENKES

Monsieur le Docteur C. BENICHOU

Monsieur le Professeur Agrégé M.F. KAHN

Monsieur le Professeur Agrégé A. DRYLL

Monsieur le Professeur Agrégé C. DEROUESNE ,

THROMBOSES VEINEUSES ET MYELOME MULTIPLE.

REMARQUES CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.

A PROPOS DE DEUX OBSERVATIONS PERSONNELLES.

P L A N

INTRODUCTION

CHAPITRE I - Observations personnelles.

CHAPITRE II - Revue de la littérature.
Etude clinique.

A- Les observations de la littérature.

B- Etude synthétique.

1)- Conditions étiologiques.

2)- Caractères cliniques.

3)- Incidence pronostique.

CHAPITRE III - Rappel de la physiologie de
l'hémostase.

A- L'hémostase primaire.

B- La coagulation du sang.

1)- Coagulation in vitro.

2)- Inhibiteurs de la coagulation.

3)- Coagulation in vivo.

C- Le système fibrinolytique.

CHAPITRE IV - Pathogénie de la maladie thrombo-
embolique.

A- La diversité de la maladie thrombo-
embolique.

B- La triade de Virchow.

C- L'hypercoagulabilité.

- 1)- Bases de la notion d'hypercoagulabilité.
- 2)- Les 3 aspects de l'hypercoagulabilité.
- 3)- Valeur de la notion d'hypercoagulabilité.

D- Les facteurs de l'hémostase au cours des états d'hypercoagulabilité.

- 1)- Facteurs de la coagulation.
- 2)- Inhibiteurs de la coagulation.
- 3)- Fibrinolyse et inhibiteurs de la fibrinolyse.
- 4)- Anomalies plaquettaires.

E- Conclusion.

CHAPITRE V - Rappel des troubles habituels de l'hémostase dans le myélome.

CHAPITRE VI - Physio-pathologie des accidents thrombo-emboliques dans le myélome.

A- Troubles de l'hémostase et accidents thrombo-emboliques du myélome.

- 1)- Tests globaux de la coagulation.
- 2)- Etude analytique des différents facteurs de la coagulation.
 - Fibrinogène.
 - Facteur VIII.
 - Autres facteurs.
- 3)- Les inhibiteurs de la coagulation.
- 4)- Les inhibiteurs de la fibrinolyse.
 - a)- Antiactivateurs.
 - b)- Antiplasmines.

- 5)- Coagulation intravasculaire disséminée.
- 6)- Conclusion.

B- Particularités biologiques du myélome et état d'hypercoagulabilité.

- 1)- Cryoglobulines.
- 2)- Amylose.
- 3)- Hyperviscosité sanguine.

C- Conceptions théoriques d'ensemble.

- 1)- Libération de thromboplastines.
- 2)- Globulines pathologiques et activation de la coagulation.

D- Conclusion.

CHAPITRE VII - Anomalies de l'hémostase et thromboses des cancers.

CONCLUSIONS.

TABLEAUX.

BIBLIOGRAPHIE.

.....

I N T R O D U C T I O N

Alors qu'il existe une abondance de travaux consacrés aux manifestations hémorragiques du myélome multiple et aux troubles de l'hémostase qui leur ont donné naissance, on a prêté beaucoup moins d'attention, jusqu'à ces dernières années, aux accidents thrombo-emboliques au cours du myélome.

Nous voudrions, à l'occasion de deux observations, l'une recueillie dans le service de notre Maître, le Professeur M. DEPARIS, l'autre due à l'obligeance de notre Maître, le Professeur J. VILLIAUMEY, faire le point des données cliniques et pathogéniques concernant l'association myélome multiple et accidents thrombo-emboliques.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici à nos Maîtres, le Professeur M. DEPARIS et le Professeur J. VILLIAUMEY, qui nous ont permis de faire état de ces précieux documents, le témoignage de notre très profonde et respectueuse gratitude.

Chapitre I

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° I *****

Mme COU..., née le 17-4-1906, standardiste, est hospitalisée le 3-8-1968 pour des troubles neurologiques : marche difficile, maladresse : difficultés dans son travail à se servir de tampons, accompagnées de vertiges et de vomissements.

Ces troubles seraient survenus le 17-7-1968 dans les suites d'une chute sur l'épaule droite, et s'aggravent brusquement le 3-8-68.

L'examen permet, chez une femme légèrement obnubilée, sans antécédents particuliers en dehors d'une chorée dans l'enfance, de reconnaître un syndrome de Wallenberg devant l'existence :

- d'un syndrome vestibulaire :
 - . vertiges vrais,
 - . nystagmus horizontal,
 - . tendance à la chute à droite.
- d'un syndrome de Claude Bernard-Horner droit ;
- d'un héli-syndrome cérébelleux droit ;
- de troubles de la déglutition et de la phonation ;
- de hoquets ;
- enfin de troubles caractéristiques de la sensibilité :

- atteinte du trijumeau droit avec hypoesthésie faciale et cornéenne,
- déficit de la sensibilité thermoalgique de l'hémicorps gauche.

La sensibilité profonde est normale ; il n'existe pas de syndrome pyramidal.

- La tension artérielle est à 21-9.
- Le fond d'oeil est normal ainsi que l'E.E.G..
- Les radiographies du crâne, du rachis, cervicale faites alors (5-8-68) sont normales.

Autres examens :

6 Août 68 : Numération globulaire :

Globules rouges : 4.530.000 / mm³ - Hb : 12 g.50
/ 100 ml
Globules blancs : 8.800 / mm³ - Hte 41 %

Formule : P.N. 81 %
Lympho 15 %
Mono 4 %

Vitesse de sédimentation : 20-46.

Urée sanguine : 0,30 g/l. Glycémie : 1,02 g/l.

Temps de Quick calculé en "taux de prothrombine":
95 %.

23 Août 68 : On note une infection urinaire à plusieurs germes traitée par un dérivé de l'hydroxy-quinoléine.

La vitesse de sédimentation est à 60 mm.

Fibrine : 4,1 g/l.

N.F.S. : G.R. 3.690.000/mm³ - Hb : 10 g.30/100 ml
G.B. 6.700/mm³

30 Août 68 : Temps de Howell : malade 1'55" -
Témoin : 1'55".

Electrophorèse des protides :

Albumine : 58 % - Globulines : α_1 : 1,5 % ; α_2 : 12 % ; β : 16 % ; γ : 9 %, pour des protides totaux variant de 49 à 60 g/l.

Il existe donc déjà une hypo γ globulinémie.

La rééducation est commencée le 28 Août 1968 ; le syndrome neurologique s'amende partiellement.

Le 23-9-68, alors que la rééducation est commencée depuis près d'un mois, apparaissent : fièvre à 38°, douleurs épigastriques, rétrosternales, irradiant des deux côtés dans le dos, associées à une angoisse. Le pouls est à 128/mn, la T.A. : 18-7.

Il existe des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Alors que la radiographie pulmonaire à l'entrée est normale, celle du 24-9-68 montre : une cardiomégalie avec débord droit, un oedème pulmonaire bilatéral, un épanchement pleural gauche.

L'E.C.G. du 24-9-68 ne montre pas d'anomalies caractéristiques. Les transaminases sont normales.

Une embolie pulmonaire est suspectée et la patiente reçoit de l'héparine, du 23-9-68 au 26-9-68, puis des dicoumariques à la dose d'un comprimé et demi.

Par l'héparine, on obtient une hypocoagulabilité franche (temps de Howell : témoin : 2'40" ; malade : 12') ; mais lors du traitement par anti-vitamine K, l'hypocoagulabilité n'est pas efficace : taux de prothrombine 63 %, 70 %, 53 % ; temps de Howell : témoin 2'05", malade 1'55", donc franchement raccourci par rapport au témoin lors de l'arrêt de l'héparine.

- Le 27-9-68, on note une remontée thermique et un foyer pulmonaire de la base gauche confirmant le diagnostic d'infarctus pulmonaire.

- Le 9-10-68, alors que la patiente recevait des antivitamines K, avec un temps de Howell : témoin 1'55", malade 3', taux de prothrombine 75 %, se déclare une phlébite gauche.

Madame COU... est de nouveau traitée par l'héparine qui permet d'obtenir une hypocoagulabilité satisfaisante. Mais lors du relais par les antivitamines K, on assiste, à l'arrêt de l'héparine, au même rebond d'hypercoagulabilité" que précédemment : temps de Howell : témoin 2'05", malade 1'56".

L'attention va parallèlement être attirée par l'existence d'une anémie croissante :

6 Août 1968 :	Hémoglobine :	12,20 g / 100 ml
23 Août 1968 :	Hémoglobine :	10,30 g / 100 ml
5 Octobre 1968 :	Hématies :	3.270.000 / mm ³
31 Octobre 1968 :	Hématies :	2.590.000 / mm ³

avec : Leucocytes : 1.900 :

Neutrophiles	43 %
Eosinophiles	7 %
Lymphocytes	48%

7 Septembre 1968 :	Hémoglobine :	7 g.50, hématies :
2.980.000.	Leucocytes :	4.800
	Plaquettes :	170.000

Le fer sérique est à 80 % / 100 ml.

La vitesse de sédimentation subit des variations importantes : de 7 mm le 13-9-68 à 87 mm le 31-10-68.

La radiographie du crâne le 5-12-68 montre des images lacunaires à l'emporte-pièce évocatrices de myélome.

La ponction sternale confirme le diagnostic : la plasmocytose médullaire est à 46 % avec plasmocytes très dystrophiques.

La protidémie est basse à 52 g/l avec une hypo-gamma-globulinémie à 8 %.

L'immuno-électrophorèse du sérum note une forte diminution des IgG et IgA.

L'immuno-électrophorèse des urines retrouve

en quantité importante des chaînes Lambda.

La protéine de Bence-Jones n'a jamais été retrouvée lors de recherches itératives.

La protéinurie est très variable, de 0 à 6 g/24 heures.

En dehors du crâne, il n'y a pas d'autre atteinte osseuse, à aucun moment la patiente ne s'est plainte de douleurs osseuses.

Les examens suivants ont été faits :

Calcémie : 99 mg/l - Phosphorémie : 51 mg/l
Phosphatases alcalines : 26 U I
Calciurie : 144 mg/24 h
Créatininémie : 15 mg/l

Le 3-1-69, alors que les anticoagulants sont arrêtés depuis le 8 Novembre 1968, une étude de l'hémostase est faite :

- Temps de saignement : 2'30"
- Résistance capillaire : normale
- Rétraction du caillot : 30'
- Temps de coagulation : 6'30" - Temps de Howell : témoin 2', malade 2'15".

	<u>Malade</u>	<u>Témoin</u>
Temps de Quick	15"	15"
Facteur V	28"	28"
Complexe VII	26"	26"
Facteur II	19"	20"

	<u>Malade</u>	<u>Témoin</u>
Prothrombine résiduelle	55"	1'
Temps de thrombine	21"	20"

Le 7-1-69 : Nouvelle phlébite droite traitée par héparinothérapie sous-cutanée (0,8 ml x 2 par jour

pour 55 kg) sans efficacité sur le temps de Howell : témoin 2', malade 2'20". La phénindione ne sera pas efficace non plus.

Le 26-1-69 : nouvelle phlébite droite, en dépit du traitement anticoagulant.

Un traitement par le cyclophosphamide : 600 mg/semaine, est commencé le 19-2-69 : dose totale reçue : 8 g.

En Mars 1969 apparaissent des oedèmes permanents des membres inférieurs et une dyspnée d'effort d'un étage et demi.

Les anticoagulants sont arrêtés le 28 Mai 1969.

Le 2-10-70, Madame COU... est réhospitalisée pour nouvel épisode d'embolie pulmonaire sur coeur pulmonaire chronique post-embolique avec dyspnée de décubitus, oedème des membres inférieurs, insuffisance ventriculaire droite, insuffisance tricuspидienne.

L'axe électrique du coeur est à + 120°.

Pression veineuse : 28 cm d'eau.

Il existe une cardiomégalie avec important débord droit.

Gaz du sang : PO_2 : 50 mm Hg - PCO_2 : 30 mm Hg

Cathétérisme cardiaque :

Oreillette droite : Pression maximale : 28 mm Hg	
(normale : 2,5 à 7)	minimale : 23 mm Hg
(N : 0 à 5).	moyenne : 25 mm Hg
(N : 1 à 4).	

Ventricule droit : Pression maximale : 80 mm Hg	
(N : 17 à 31)	minimale : 23 mm Hg
(N : 1 à 7)	moyenne : 50 mm Hg

Malgré le traitement par héparine, de nouvelles phlébites avec embolies pulmonaires vont entraîner la mort le 26-11-71, dans un tableau d'insuffisance ventriculaire droite très sévère.

Autopsie (Pr. J. PAILLAS) :

Thrombose de la branche droite de l'artère pulmonaire, épanchement pleural droit, épanchement péricardique.

Nette hypertrophie du ventricule droit.

Les orifices cardiaques sont normaux.

Pas de traces d'infarctus récent ou ancien du myocarde.

Les reins sont le siège d'une néphrite interstitielle intense avec lésions caractéristiques du rein myélomateux.

Il n'y a pas d'amylose.

Il existe de multiples ramollissements cérébraux.

Les vaisseaux du cerveau sont très athéromateux.

Remarques concernant l'observation I

Il s'agit d'un myélome à chaîne légère Lambda découvert à l'occasion d'accidents thrombo-emboliques artériels et surtout veineux multiples.

Particularités du myélome : C'est un myélome à chaîne légère Lambda, avec donc hypo et non hyperprotidémie. La vitesse de sédimentation a été variable au cours de l'évolution, transitoirement élevée, mais dans l'ensemble basse (1 mm à la 1ère heure en Novembre 1970).

Le début de ce myélome n'est pas connu, mais ses premières manifestations sont contemporaines de la première hospitalisation d'Août 1968 à Février 1969 :

- Radiographie du crâne, normale en Août 1968, montre des lacunes typiques en Décembre 1968.

- Une hypo-gamma-globulinémie à 9 % est notée dès le 30-8-68.

- L'anémie, très modérée le 6 Août 1968, s'aggrave

progressivement ; elle est très nette fin Octobre 1968.

Ce myélome n'a entraîné qu'une atteinte osseuse modérée remarquablement silencieuse sur le plan clinique.

L'atteinte hématologique a porté essentiellement sur la série rouge. Les plaquettes ne se sont jamais abaissées au-dessous de 100.000/mm³. L'atteinte rénale, par contre, était importante et de type myélomateux. Il n'y avait pas d'amylose.

Mais ce qui fait la particularité de cette observation, c'est l'association d'un myélome et d'accidents thrombo-emboliques sévères qui en ont dominé l'histoire :

- Les accidents ont été à l'origine de la découverte du myélome.

- Ils ont précédé le diagnostic clinique de myélome de 5 mois.

- Ils sont artériels, veineux et multiples :

Artériels : sous la forme d'une ischémie de la fossette latérale du bulbe, donnant un syndrome de Wallenberg typique à l'origine de l'hospitalisation ; puis sous forme de ramollissements cérébraux multiples découverts à l'autopsie.

Veineux : se manifestant par une embolie pulmonaire alors que la patiente n'était plus alitée et poursuivait depuis 3 semaines une rééducation active.

- . Ces thromboses veineuse étaient de siège variable, les deux membres inférieurs ont été tour à tour atteints.

- . Leur répétition est remarquable : au moins quatre épisodes thrombo-emboliques, eux-mêmes comportant parfois plusieurs accidents, sont notés sur une période s'étendant de Septembre 1968 à Février 1971.

- . Ces accidents thrombo-emboliques d'origine vei-

neuse se développent en dépit des anticoagulants et il faut particulièrement souligner :

- l'inefficacité complète des antivitamines K,
- l'existence à deux reprises, lors de l'arrêt de l'héparine, d'un "rebond d'hypercoagulabilité", témoignant bien de l'existence d'une hypercoagulabilité (RABY, 1970).
- Enfin, ce sont ces accidents thrombo-emboliques multiples avec insuffisance ventriculaire droite sévère qui ont entraîné la mort.

*

OBSERVATION N° II

Mr. BEN..., maçon, 65 ans, est hospitalisé dans le service du Professeur J. VILLIAUMEY le 13 mai 1973 pour fièvre, douleurs costales gauches.

Antécédents : gastrectomie pour ulcère en 1960.

Trois mois avant l'hospitalisation, une bronchite était apparue. Elle a régressé en 8 jours, mais dans les suites, on note un amaigrissement important de 7 kg en 3 mois avec altération de l'état général.

Un mois avant l'hospitalisation apparaissent :

- une fièvre à 38°5,
- des douleurs costales bilatérales, coupant la respiration, augmentant aux mouvements respiratoires, disparaissant au repos.

Lors de l'hospitalisation, l'état général est altéré, avec fatigue, anorexie, fièvre à 38°.

La palpation du squelette retrouve des tuméfactions costales gauches légèrement douloureuses.

Les radiographies du squelette :

- Le gril costal : On note une lyse corticale inférieure des 6e, 7e, 8e et 9e côtes gauches.

- Le rachis : déminéralisation et tassements vertébraux multiples.

- Le crâne : lacunes à l'emporte-pièce typiques du myélome.

Les examens biologiques :

Il existe une anémie entre 9,2 et 10,3 g d'hémoglobine / 100 ml.

Leucocytes : 5.500/mm³ avec P.N. : 66 %
P.E. : 1 %
Lymphocytes : 29 %
Monocytes : 4 %

La vitesse de sédimentation : 130-135.

Protides sériques : 102 g/l avec albumine 38 g/l.

Globulines : α_1 : 2 g/l ; α_2 : 8 g/l ; β : 7 g/l
et γ : 47 g/l.

Electrophorèse : pic monoclonal au niveau des gamma-globulines.

Le myélogramme met en évidence une plasmocytose à 50 %.

Il existe une protéinurie à 1,23 g/l avec, à l'électrophorèse, dans la région des α_2 -globulines, un pic monoclonal correspondant à la présence d'une chaîne légère.

La recherche d'une amylose, par biopsie rectale et coloration par la thioflavine T, est négative ;

par épreuve au rouge Congo également.

Hémostase : Numération des plaquettes : 238.000/mm³

Rétraction du caillot : +

Temps de coagulation : 6' et 7'

Facteur II résiduel : 5 %

Fibrinogène : 9,80 g/l

	<u>Témoin</u>	<u>Malade</u>
Temps de Quick	13"2	13"9
Temps de céphaline kaolin	45"	44"
Temps de thrombine	17"4	19"

Il n'existe pas d'anomalie lipidique.

La créatininémie est à 13 mg/l avec une clearance de la créatinine à 68 ml/mn.

La calcémie est entre 90 et 99 mg/l.

Le traitement comporte :

- 3 plasmaphérèses,
- une cure d'"Alkeran" : 12 mg pendant 4 jours pour un poids de 64 kg, associé à 2 mg/kg de Prednisone.

Ce traitement entraîne une amélioration de l'état général.

La protéinémie passe de 102 g/l à 90 g/l.

La vitesse de sédimentation reste à 130 mm à la 1ère heure.

Lors d'une nouvelle hospitalisation, le 19-7-73, pour une nouvelle cure d'"Alkeran", l'état général est mauvais : amaigrissement de 3 kg.300, de nouveaux tassements vertébraux sont apparus. Protides sériques: 104 g/l, V.S. 125 mm à la 1ère heure.

La cure d'"Alkeran" n'entraîne qu'une baisse transitoire des protides à 80 g/l, mais ils remontent rapidement, nécessitant deux plasmaphérèses.

Une troisième hospitalisation, le 29 Septembre 73, est motivée par une épistaxis prolongée depuis 8 jours.

Les examens biologiques montrent :

Protides : 90 g/l - V.S. : 135 mm à la 1ère heure.

Hémoglobine : 9,9 g/100 ml.

Hématies : 3.190.000 / mm³ - Leucocytes : 6.300/mm³

Nombreuses hématies en rouleaux.

Plaquettes : 200.000./mm³

Calcémie : 106 mg/l - 99 mg/l

Phosphorémie : 50,5 mg/l - 35 mg/l

Calciurie : 542 mg/24 heures.

Uricémie : 84-80 mg/l

U_{rée} : 1 g.15.

Compte d'Addis : Hématies : 5.940/mn
Leucocytes : 5.940/mn

Hémostase (1-10-73) :

Fibrinogène : 5,2 g./l

Temps de Quick : témoin 13" - malade 15"8

Facteur II 75 %

Facteur V 100 %

Facteurs VII + X 93 %

Plaquettes : 279.000 / mm³

Le 4 Octobre 1973 apparaît, brusquement, une oppression thoracique intense avec toux et mousse aux lèvres.

Il existe une cyanose intense, une polypnée, une turgescence veineuse, des râles crépitants dans les deux champs pulmonaires, une tachycardie régulière.

Une phlébite est notée au mollet droit, à rapprocher d'une douleur de ce même mollet avec thrombose veineuse superficielle notée la veille.

A l'E.C.G. : bloc de branche droit complet.

Diagnostic : embolie pulmonaire à forme oedémateuse. Elle emporte rapidement le malade.

En définitive, il s'agit d'un myélome avec impor-

tante dysglobulinémie ayant nécessité plusieurs plasmaphérèses, qui s'est compliqué à la fois d'hémorragie sous la forme d'une épistaxis prolongée et d'une embolie pulmonaire fatale.

C h a p i t r e I I

REVUE DE LA LITTÉRATURE. ÉTUDE CLINIQUE.

Le but de ce chapitre sera d'étudier l'incidence clinique des accidents thrombo-emboliques dans le myélome multiple et en particulier :

- 1- la fréquence des accidents thrombo-emboliques,
- 2- la date de survenue de ces accidents dans la chronologie de la maladie,
- 3- le type de ces accidents.

Nous nous limiterons essentiellement aux accidents thrombo-emboliques d'origine veineuse car c'est dans ce type d'accidents que le rôle des troubles de l'hémostase favorisant la thrombose est le plus démontré ; nous nous intéresserons également, en raison de son intérêt pathogénique certain, à la coagulation intravasculaire disséminée. Par contre, nous ne ferons que citer les cas de la littérature où s'associent thromboses artérielles et myélome.

- 4- Les particularités des myélomes présentant des accidents thrombo-emboliques ;

- 5- Enfin, nous étudierons l'incidence pronostique de ces accidents et en particulier la mortalité dont ils sont responsables.

A)- LES OBSERVATIONS DE LA LITTÉRATURE

En 1933, WINTROBE et BUELL publient un cas d'association de myélome, de cryoglobulinémie, de syndrome de Raynaud, et d'une thrombose bilatérale des veines centrales de la rétine.

En 1952, CUGUDDA rapporte l'observation d'une femme de 39 ans, ayant un myélome multiple avec lacunes du crâne, pic χ_2 à l'électrophorèse, positivité de la recherche de la protéine de Bence-Jones dans les urines : cette patiente a présenté des thromboses artérielles et veineuses multiples ayant entraîné la mort.

A l'autopsie, il existait une embolie pulmonaire massive, des thromboses des veines splénique, porte, rénales, pancréatique, fémorale gauche et humérale gauche.

Deux faits particuliers dans cette observation :

- . la présence d'une cryoglobulinémie à un taux variant de 10 à 15 g par litre,
- . l'existence d'une amylose cardiaque, rénale, hépatique et intestinale.

En 1961, LIEBERMAN et coll. retrouvent, sur 1.400 observations de thromboses veineuses, 81 cas d'association à un cancer dont deux cas de myélome.

. Dans Un de ces cas, des accidents répétés de thrombo-phlébites migratrices et d'embolies pulmonaires précèdent de 2 ans et 11 mois la découverte du myélome.

En 1967, MOHLER et coll. étudient l'hémostase de 5 myélomes. Leur deuxième cas mérite d'être rapporté :

Homme de 66 ans, hospitalisé pour une douleur de la hanche gauche depuis 18 mois. Les radiographies montrent des images lacunaires et la biopsie permet le diagnostic de myélome.

La hanche est soumise à une radiothérapie.

La ponction sternale confirme le diagnostic de myélome multiple.

En cours d'évolution, on note un épisode de douleurs thoraciques, dyspnée et hémoptysie évoquant un infarctus pulmonaire. Ce patient est traité par l'héparine. Le myélome est traité par chimiothérapie.

Lors d'une hospitalisation ultérieure, le foie déborde le rebord costal de 5 cm. Les protéines totales sont à 91 g/l, albumine 33 g/l, globulines 58 g/l.

A l'électrophorèse, il existe un pic X de 45,9 %.

A l'immuno-électrophorèse, il s'agit d'un myélome IgG type Kappa.

L'exploration de l'hémostase de ce patient objective quelques anomalies dont une augmentation de l'inhibition de l'activateur tissulaire de la fibrinolyse ; ces résultats feront l'objet d'une discussion ultérieure.

En 1969, TALERMAN produit une statistique de 101 myélomes multiples dont 32 cas autopsiés. Il note que dans 3 cas la cause de la mort a été une embolie pulmonaire massive, les autres causes de mort étant : les complications infectieuses, les hémorragies et l'insuffisance rénale.

En 1969, SANCHEZ-AVALOS et coll. étudient l'hémostase de 34 myélomes multiples : les patients avaient un âge compris entre 41 et 84 ans, la moitié étaient de sexe féminin. Un pic monoclonal était retrouvé dans 15 cas sur 32 sérums examinés : dans 13 cas sur 15, il s'agissait d'IgG, dans 2 cas d'IgA. Dans 16 cas, la protéine de Bence-Jones était retrouvée dont 5 cas sur 12 de type Kappa.

Les moelles examinées présentaient une plasmocytose variant de 2,5 % à 92 % de plasmocytes.

Chez 8 patients sur 31 sont notés des accidents thrombo-emboliques :

- 3 cas d'embolie pulmonaire,
- 4 cas d'infarctus récent du myocarde,
- 1 cas d'infarctus ancien.

Comparativement, 10 patients avaient un syndrome hémorragique. Un patient présentait à la fois des hémorragies et des thromboses.

Chez ces patients, comme nous le reverrons, l'étude de la coagulation révèle :

- . un raccourcissement du temps de coagulation en tube siliconé ;
- . une augmentation du fibrinogène en corrélation avec l'infiltration plasmocytaire de la moelle, le taux des gamma-globulines et la protéinurie de Bence-Jones ;
- . une augmentation de la tolérance à l'héparine retrouvée chez 3 patients ayant présenté un accident thrombo-embolique ;
- . enfin un abaissement du taux des antiplasmines.

En 1970, CATOVSKY et coll. publient la plus importante série d'accidents thrombo-emboliques d'origine veineuse au cours du myélome : 14 cas. Nous analyserons en détail cette publication (Tableau N° 1) :

- . Sur une étude portant sur 376 cas de myélome multiple, les auteurs estiment la fréquence des accidents thrombo-emboliques au minimum à 3,2 %.
- . L'âge varie de 36 à 76 ans avec une moyenne de 61,2 ans.
- . Répartition selon le sexe : 9 hommes et 5 femmes.
- . Type du myélome impliqué :
 - Myélome IgG : 11 cas dont 5 à chaîne légère K et 6 à chaîne légère Lambda, soit 75 % des cas.
 - Myélome IgA : 2 cas, tous les 2 Lambda (≈ 14 %).
 - Enfin un myélome à chaîne légère de type Kappa.
- . Les atteintes du squelette radiologiquement visibles sont présentes dans 7 cas et absentes dans 5 cas.
- . Une amylose rectale ou rénale est retrouvée dans 3 cas, tous avec un syndrome néphrotique dont un cas avec thrombose d'une veine rénale.

. Date de survenue des accidents thrombo-emboliques par rapport à l'établissement du diagnostic :

- Dans 7 cas, l'accident thrombo-embolique fut le premier signe et amena à la découverte du myélome (soit 1,8 % des 376 cas).

- Dans 3 cas, les accidents thrombo-emboliques sont survenus dans les 2 mois après l'établissement du diagnostic.

- Enfin, dans 4 cas, ils surviennent respectivement 4, 6, 12 mois et 3 ans et demi après.

. Type de l'accident thrombo-embolique :

- Thromboses des veines profondes : 7 cas.

Siège : veine fémorale	2 cas
veine surale	3 cas
veines rénales	1 cas
veines surrénales	1 cas

Elles sont bilatérales (surales) dans 1 cas, multiples dans 1 cas.

Elles sont répétitives dans 2 cas.

Elles ont révélé la maladie dans 5 cas.

- Embolies pulmonaires : 9 cas.

Elles ont révélé la maladie dans 4 cas.

Elles se sont répétées dans 3 cas.

Elles ont été cause de mort dans 6 cas, dont 3 moins de 5 semaines après le diagnostic et 3 cas respectivement 6, 12 et 42 mois après le diagnostic. Donc, dans 5 cas / 6, dans la première année après l'établissement du diagnostic.

- À noter que, chez 2 patients, morts par ailleurs d'embolie pulmonaire, on retrouve un cas d'occlusion de l'artère poplitée et un cas de thrombose artérielle bilatérale des membres inférieurs.

. Incidence pronostique des accidents thrombo-emboliques :

Ils sont responsables d'une mortalité élevée : 6 cas sur 14 ayant eu un tel accident en sont décédés.

Ces 6 cas représentent 3,1 % des décès au cours du myélome dans la série des 376 cas étudiés. Il y eut dans cette série 192 décès, mais seulement 53 autopsies furent effectuées, si bien que l'évaluation de la mortalité par embolie pulmonaire au cours du myélome est peut-être sous-estimée.

En 1969, FREIHAN, dans une statistique de 500 autopsies non sélectionnées chez les adultes, note que sur les 152 affections malignes observées, 50 % présentaient une embolie pulmonaire. Parmi les 152 cas, il y avait 4 myélomes dont 2 avaient une embolie pulmonaire.

L'observation de PRESTON et WARD (1972) a une importance théorique fondamentale puisqu'elle regroupe chez un même patient atteint de myélome une insuffisance rénale aiguë par coagulation intra-vasculaire, des troubles de la fibrinolyse, et à 8 mois de distance un infarctus pulmonaire :

Il s'agit d'un homme de 59 ans, admis pour une anurie depuis 24 heures.

Les examens biologiques courants montraient : ionogramme sanguin normal, urée sanguine : 2,6 g/l, clearance de la créatinine : 12 ml/mn, hémoglobine : 12 g/100 ml, globules blancs : 4.000, plaquettes : 110.000, réticulocytes : 3 %. V.S. : 98.

Les urines sont stériles et contiennent 5 hématies et 2 cylindres granuleux par champ.

La 1ère semaine, la diurèse est très faible et l'urée monte à 4 g/l.

La 2ème semaine, la diurèse augmente et l'urée revient à la normale. A l'électrophorèse, pic discret en position gamma.

. Dosage des immunoglobulines : IgG 2 g/100 ml, alors que les autres immunoglobulines sont diminuées : IgA 23 mg/100 ml ; IgM 1,5 mg/100 ml ; une protéine légère type K est présente dans les urines à faible concentration.

. Les radiographies du squelette montrent des lacunes multiples ; le frottis de moelle contient des plasmocytes atypiques.

. Examens courants de la coagulation :

Temps de saignement : 3'30" ; temps de coagulation : 9'30" ; temps de Quick : 16 s (témoin 13 s).

. Une biopsie rénale percutanée a été faite durant la convalescence du patient : l'architecture générale du rein est normale ; des dépôts de fibrine sont retrouvés dans les capillaires intra-glomérulaires et dans les capillaires intertubulaires en regard d'irrégularités de l'épithélium tubulaire.

La pathogénie de ces dépôts de fibrine reste discutée, mais la première hypothèse soulevée est une coagulation intravasculaire, d'autant qu'il existe une augmentation des produits de dégradation de la fibrine alors que le plasminogène plasmatique est normal.

. 8 mois après, le patient est réadmis avec des signes manifestes, cliniques et radiologiques, d'infarctus pulmonaire.

L'observation de GLUECK et coll. (1972) est particulièrement intéressante par l'originalité de la pathogénie des thromboses artério-veineuses multiples associées à un myélome :

Homme de 60 ans admis pour une gangrène de l'orteil droit : l'angiographie montre une athérosclérose périphérique sévère.

Lors de l'admission : hémoglobine 11 g/100, hématocrite 36 %, hématies $3,410^6$. Lors de l'étude du groupe sanguin, une précipitation cristalline visible à l'œil nu gênant l'interprétation des tests est observée. A l'électrophorèse : pic de protéine myélo-mateuse dans la région des gamma-globulines.

Le pic monoclonal est confirmé par immuno-électrophorèse. La moelle contient des plasmocytes immatures permettant de poser le diagnostic de myélome

multiple.

Les protéines totales sériques sont à 124 g/l : malgré la plasmaphérèse, aucun changement n'est apporté au taux des protéines.

. 1 an après, le malade est réadmis pour infarctus du myocarde ; en cours d'hospitalisation apparaît une thrombo-phlébite bilatérale ; une résistance profonde à l'héparine est notée : 100 U/kg en I.V. n'entraînent pas d'allongement appréciable du temps de coagulation (de 6 mn, il passe à 9 mn).

. Le patient meurt 2 ans et demi après l'établissement du diagnostic de myélome multiple. A l'autopsie, athérosclérose coronarienne et périphérique sévère, cicatrice d'infarctus du myocarde et hypertrophie ventriculaire gauche ; les cellules plasmocytaires tumorales sont retrouvées dans les vertèbres lombaires, la rate, le foie, les ganglions. Il n'existe pas d'amylose.

Une série d'examen que nous reverrons démontrent que la protéine myélomateuse présente une activité anticorps anti-héparine.

Cette observation est à rapprocher des cas d'immunoglobulines non plasmocytaires, mais avec activité antilipoprotéine et anti-héparine publiés par GLUECK C.J. et coll. (1969), BEAUMONT et coll. (1973) ; ces derniers notaient dans trois sérums provenant de malades atteints d'hyperlipidémie et de thromboses la présence d'immunoglobuline anti-héparine. Dans un cas, il s'agissait d'une IgA monoclonale non plasmocytaire ; dans un deuxième cas, d'une IgG K sans évidence de caractère monoclonal ; dans le troisième cas, d'une IgG.

En 1972 toujours, WOLF et coll., dans un article consacré à l'hyperviscosité dans le myélome, publient le cas d'un homme de 62 ans ayant un myélome IgG K découvert à l'occasion d'épistaxis. Il existait une hyperviscosité nette nécessitant des plasmaphérèses répétées. Une insuffisance cardiaque avec oedème des membres inférieurs, cardiomégalie, distension des veines jugulaires, était notée à l'admission et ne fit que

s'aggraver en cours d'évolution.

Trois ans après la découverte du myélome, à l'occasion d'une poussée d'insuffisance globale, apparaît une thrombo-phlébite précédant de deux jours une mort soudaine dont la cause suspectée est soit une embolie pulmonaire, soit un infarctus du myocarde.

Les auteurs mettent en cause l'hyperviscosité dans la genèse de l'insuffisance cardiaque.

Bien à part, parmi les accidents thrombo-emboliques du myélome, nous ne ferons que citer trois cas dans la littérature où, au cours d'un myélome, une tumeur plasmocytaire de la voûte crânienne entraîne une compression et une thrombose des sinus veineux.

Ce sont les cas de VENTURI (1901), WALLGREN (1920) et BARR (1956).

*

* *

B)- ' ETUDE ' SYNTHETIQUE *****

Les différents exemples d'accidents thrombo-emboliques au cours du myélome retrouvés dans la littérature permettent de définir les caractères étiologiques, cliniques et pronostiques de ces accidents.

1)- Conditions étiologiques

. La rareté des faits publiés mérite quelques commentaires :

Il est certain que l'immense majorité des myélomes prédisposent plus aux hémorragies qu'aux thromboses, du fait surtout de la pathologie plaquettaire associée. Cependant, la série de CATOVSKY de 14 accidents thrombo-emboliques sur 376 myélomes, soit 3,2 % des cas, ne peut être fortuite dans une maladie dont on souligne en général les complications hémorragiques.

L'appréciation de la fréquence de ces accidents

est d'ailleurs particulièrement difficile : il a été abondamment démontré qu'un grand nombre de ces accidents passaient inaperçus en clinique (FREIMAN, 1969). Les autopsies systématiques et surtout la mise en oeuvre des moyens modernes de détection des thromboses, en particulier l'étude de la fixation du fibrinogène marqué, permettront peut-être dans l'avenir de chiffrer plus précisément la fréquence des thromboses dans le myélome.

. Le myélome compliqué d'accidents thrombo-emboliques a-t-il des caractères particuliers ?

- Le type immunologique est à prédominance IgG : dans la série de CATOVSKY, on retrouve 11 cas d'IgG sur 14, soit 75 %, et 2 cas d'IgA, soit 14 %, c'est-à-dire un peu plus d'IgG que ne le voudrait la répartition habituelle des myélomes : IgG 45 % et IgA 22 % (OSSERMAN, 1965).

- L'existence d'une amylose a été notée dans 3 cas de CATOVSKY et dans le cas de CUGGUDA :

Les 3 cas de CATOVSKY s'accompagnaient d'un syndrome néphrotique et un de ces cas avait une thrombose d'une veine rénale dont les rapports avec l'amylose rénale sont certains.

- Certaines autres particularités du myélome semblent favoriser la survenue de thromboses : cryoglobulinémie, activité anti-corps anti-héparine, troubles de la coagulation évoquant une hypercoagulabilité : un chapitre particulier sera réservé à ces anomalies biologiques.

. Les accidents thrombo-emboliques ont été révélateurs du myélome dans 1,8 % des cas (CATOVSKY, 1970).

- Lorsque le myélome s'est compliqué d'accidents thrombo-emboliques, ceux-ci furent révélateurs dans la moitié des cas.

- Ces accidents peuvent précéder d'une longue pério-

de la découverte du myélome (LIEBERMAN, 1961) : le myélome doit donc être ajouté à la liste déjà longue des maladies à rechercher en cas de thromboses en apparence primitive.

2)- Caractères cliniques

Il peut s'agir d'accidents thrombo-emboliques sans caractères particuliers.

Mais souvent ces accidents se rapprochent de ceux qui surviennent au cours des affections malignes :

- siège inhabituel,
- bilatéralité, multiplicité, répétition aussi bien des phlébites que des embolies pulmonaires.

Une association est assez fréquemment retrouvée : accidents à la fois artériels et veineux (2 cas de CATOVSKY, le cas de GLUECK, le cas de CUGGUDA et notre observation N° 1).

Une autre association est assez particulière : accidents hémorragiques et thrombo-emboliques (un cas de SANCHEZ-AVALOS, le cas de WOLF et notre observation N° 2) : ces différentes associations font soupçonner des troubles complexes de la coagulation que nous essaierons d'analyser.

3)- Incidence pronostique

La mortalité par accident thrombo-embolique au cours du myélome n'est pas négligeable : 3,1 % (CATOVSKY, 1970).

En pratique, la moitié des accidents thrombo-emboliques au cours du myélome sont mortels.

Il faut certes rapprocher ce chiffre du pourcentage de décès que l'on impute aux embolies pulmonaires lors de contrôles autopsiques : 2-4 % et plus encore si l'étude porte sur les sujets âgés (12-15 % : BOIFFIN et VIGNALOU, 1973).

Il n'en demeure pas moins que le myélome, dont de nombreuses études ont souligné la fréquence des accidents hémorragiques, paie un tribut non négligeable aux accidents thrombo-emboliques.

C h a p i t r e I I I

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

Notre but ici sera de rappeler le modèle habituellement adopté de l'hémostase, modèle qui servira à la compréhension de la pathogénie des thromboses, hémostase physiologique et thrombose pathologique étant des phénomènes de même nature (RABY, 1970).

A)- L'HEMOSTASE PRIMAIRE *****

L'hémostase primaire aboutit à la formation du clou hémostatique selon le schéma suivant emprunté à CAEN (1972) (Schéma N° 1).

. Le facteur déclenchant de l'hémostase primaire est la lésion vasculaire qui entraîne :

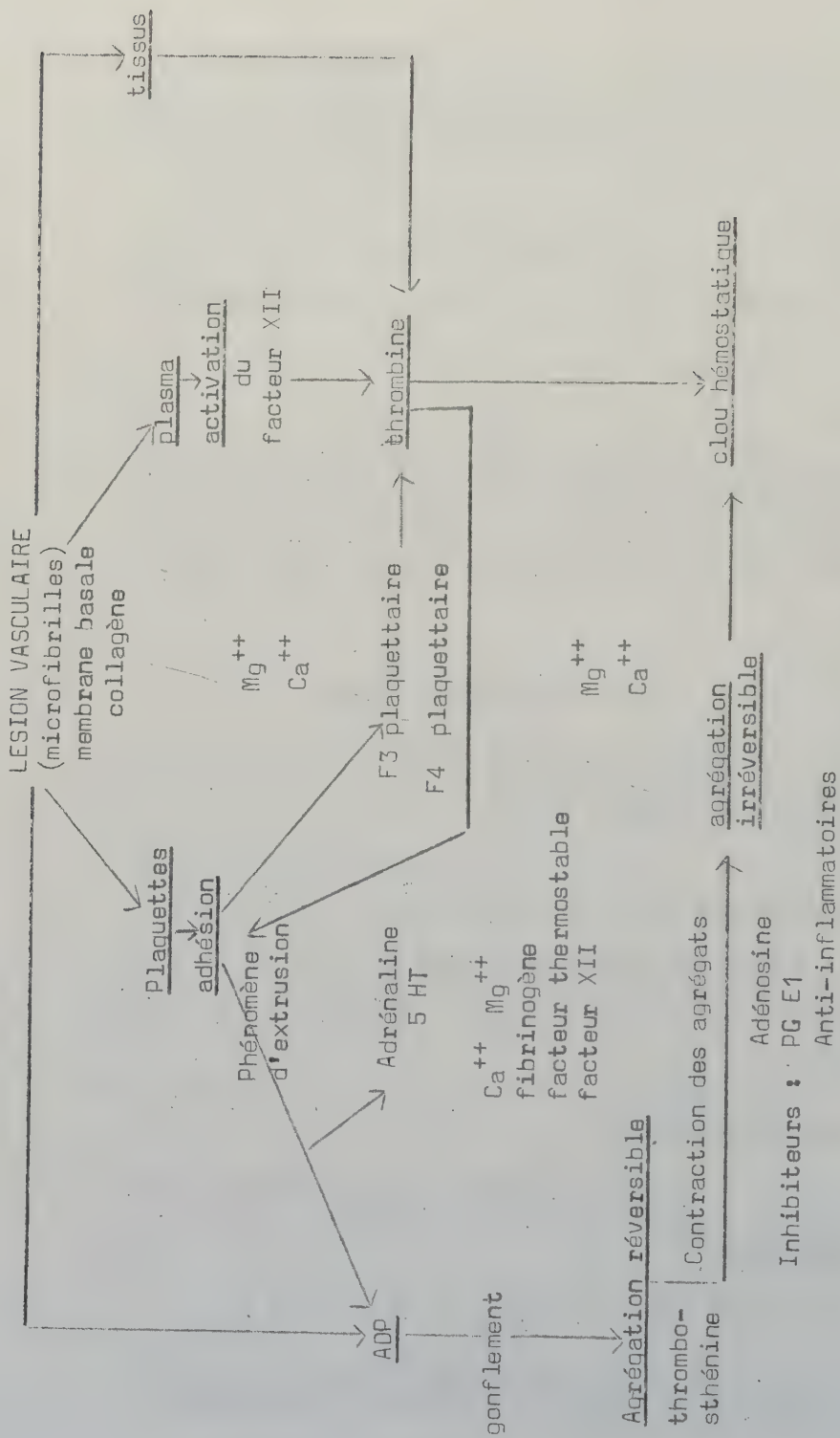
- une adhésion plaquettaire très rapide au collagène du tissu conjonctif découvert par la brèche : ce phénomène ne nécessite aucun cofacteur et est irréversible.

- une libération d'A.D.P. d'origine tissulaire et érythrocytaire.

. Après l'adhésion, les plaquettes gonflent et libèrent certaines substances plaquettaires ("Release").

Parmi ces substances, il faut citer :

- l'A.D.P., la sérotonine, l'adrénaline qui vont concourir à la formation d'agrégats plaquettaires



SCHEMA N° 1

L'hémostase primaire (emprunté à CAEN, 1972)

réversibles ;

- le facteur 4 plaquettaire anti-héparine et le facteur 3 plaquettaire qui participera à la coagulation plasmatique.

. Le stade suivant la libération de ces substances est l'agrégation des plaquettes :

- Elle se fait sous l'influence de l'ADP d'origine érythrocytaire, endothéliale et plaquettaire (Release).

- Elle nécessite la présence de Mg^{++} , de Ca^{++} et de facteurs plasmatiques : fibrinogène, facteurs thermostables, facteur XII.

- La thrombine, qui apparaît très tôt dans l'atmosphère péri-plaquettaire, est un agent puissant du release qui est complet sous son influence : la thrombine participera donc fortement à l'agrégation plaquettaire.

- Cette agrégation, d'abord réversible, deviendra irréversible par contraction des agrégats sous l'influence de la thrombosthénine. Les agrégats irréversibles forment le clou hémostatique solide en présence de thrombine.

*

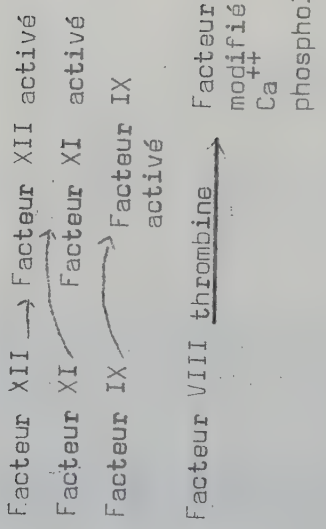
B)- LA COAGULATION DU SANG

. La coagulation est un changement de l'état physique du sang avec passage de l'état liquide à l'état de gel sous la forme d'un caillot de fibrine.

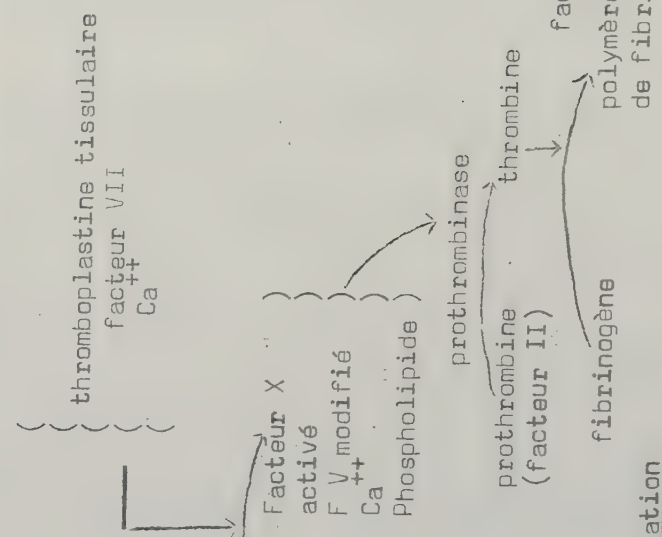
. Il faut distinguer coagulation in vitro dont le schéma est actuellement cohérent et coagulation in vivo dont les mécanismes sont légèrement différents.

L'étude de la coagulation du sang in vivo est dominée par la notion d'équilibre entre le système de

Mécanisme intrinsèque



Mécanisme extrinsèque



Empruntés à BENNETT et DOUGLAS (1973)

Schéma "en cascade" de la coagulation

la coagulation dont les étapes principales sont :

- la formation de la prothrombinase,
- la thrombino-formation,
- la fibrino-formation,

et un système inhibiteur qui laisse disponible une quantité juste suffisante de thrombine pour transformer in situ le fibrinogène en fibrine sans extension dangereuse de la coagulation.

. La coagulation in vitro permet la connaissance des mécanismes de la coagulation.

1)- Coagulation in vitro

a)- Schéma général (Schéma N° 2)

On distingue deux mécanismes possibles de la coagulation in vitro selon l'agent déclenchant :

- . le mécanisme intrinsèque où l'agent déclenchant est le contact entre une paroi mouillable et le sang,
- . le mécanisme extrinsèque où l'agent déclenchant est représenté par un extrait tissulaire lipoprotéique.

A partir de ces phénomènes initiaux, le mécanisme de la coagulation va se développer selon le "système en cascade", qui n'a cependant valeur que de schéma :

- Nomenclature des facteurs de la coagulation :

Facteur :	I	Fibrinogène
	II	Prothrombine
	V	Proaccélélerine
	VII	Proconvertine
	VIII	Facteur anti-hémophilique A
	IX	Facteur anti-hémophilique B
	X	Facteur Stuart
	XI	Plasma thromboplastine antécédent
	XII	Facteur Hageman
	XIII	Facteur stabilisant de la fibrine

b)- Etude analytique

Nous étudierons les facteurs entrant en jeu dans ce système en cascade et la manière dont ils agissent les uns sur les autres en suivant les trois principales étapes de la coagulation : par raison de commodité, nous commencerons par la fibrino-formation, puis la thrombino-formation, enfin la formation de prothrombinase.

Fibrino-formation =====

. C'est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble.

- Le fibrinogène

Le fibrinogène est le seul facteur plasmatique présent en quantité suffisante dans le plasma pour permettre son dosage pondéral : normalement entre 2 et 4 g/litre.

. Origine : Elle est hépatique; mais il reste possible que le fibrinogène puisse être synthétisé par le système réticulo-endothélial hépatique, mais aussi extra-hépatique.

. Demi-vie : 3-4 jours.

. La molécule a un poids de 340.000. Elle est constituée de trois paires de chaînes polypeptidiques dénommées alpha, bêta et gamma : on admet que la molécule est de formule : $(\alpha, \beta, \gamma)_2$, les deux sub-unités étant opposées par leur extrémité terminale.

. Le fibrinogène est aisé à obtenir à l'état de semi purifié, mais difficile à purifier complètement : il est en particulier difficile à séparer des facteurs VIII et XIII et du plasminogène. Le fibrinogène a également une affinité particulière pour différentes protéines (RECOEGZI, 1968) : IgG, IgA, IgM, ainsi que les chaînes légères K et à un moindre degré L.

. Le taux du fibrinogène plasmatique est très

sensible à de nombreuses agressions : infections, état inflammatoire, cancers. Cette réponse, ainsi que les études de mécanismes similaires chez les animaux primitifs, suggèreraient que le fibrinogène s'est développé à partir de systèmes protégeant l'individu contre diverses agressions. La relation existant entre la coagulation et d'autres systèmes enzymatiques (Kallikreine-kinine, le système du complément) concernant les défenses de l'organisme apportent des arguments à cette conception (BENNETT et DOUGLAS, 1973).

. Rôle du fibrinogène dans la coagulation :

Le fibrinogène va se transformer en fibrine sous l'action de la thrombine qui détache deux petits fibrinopeptides A et B, la molécule ainsi modifiée est un monomère de fibrine qui a la propriété de se polymériser avec ses homologues. Le Ca^{++} est indispensable à cette polymérisation.

Cette polymérisation est progressive, commençant par la formation de polymères intermédiaires : lorsque ceux-ci ont atteint une concentration critique, le milieu se gélifie cependant que la polymérisation se poursuit.

Des facteurs inhibent cette polymérisation : produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine, certaines immunoglobulines anormales.

Les polymères de fibrine sont aisément dissociables si n'intervient pas le facteur XIII.

- Le facteur XIII

Le facteur XIII est une glycoprotéine existant dans le plasma sous forme inactive. C'est la thrombine qui le transforme en sa forme active.

Les plaquettes en contiennent des quantités importantes.

Le facteur XIII augmente les liaisons de zones adjacentes de la fibrine polymérisée : il rend cette

polymérisation irréversible et la fibrine insoluble et apte à faire un caillot solide capable d'arrêter le saignement et de constituer un milieu favorable à la réparation tissulaire.

- La formation du caillot

En présence des plaquettes, la fibrine se forme d'abord au contact des agrégats plaquettaires qui constituent les noeuds du réseau fibrineux.

L'activation de la thrombosténine plaquettaire au cours de l'hémostase primaire entraîne la contraction des agrégats plaquettaires et la rétraction du réseau de fibrine qui enserre les autres éléments figurés du sang et laisse exsuder le sérum. La qualité hémostatique du caillot, sa solidité, sa résistance aux enzymes lytiques dépendent du taux et de la qualité du fibrinogène, du nombre et de la qualité des plaquettes, de l'hématocrite.

La thrombino-formation =====

- La thrombine est une enzyme protéolytique dérivant de la molécule de prothrombine par scission protéolytique due à la prothrombinase formée au cours de la phase initiale de la coagulation.

. La thrombine ne se retrouve pas normalement dans le sang circulant, car peu après sa formation elle est rapidement inhibée par différents mécanismes.

. Elle joue plusieurs rôles dans l'hémostase :

- transformation du fibrinogène en monomère de fibrine,
- activation du facteur XIII,
- modification des facteurs VIII et V leur permettant d'exercer leur activité,
- enfin, elle est très tôt formée dans l'atmosphère péri-plaquettaire et joue un grand rôle dans l'agrégation plaquettaire.

- La prothrombine (facteur II) :

. Précurseur de la thrombine, c'est une γ_2 -globuline contenant 10 % de glucide.

. Sa concentration dans le plasma : 20 mg/l.

. Demi-vie : 5 jours.

. Elle ne persiste dans le sérum qu'à l'état de trace.

. La prothrombine fait partie des quatre facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX et X), qui ont des propriétés communes :

- ils sont synthétisés par l'hépatocyte sous réserve d'un apport adéquat de vitamine K ;

- ils sont stables ;

- ils sont difficiles à isoler les uns des autres.

- La conversion de la prothrombine en thrombine : la prothrombinase.

La prothrombinase est un complexe lipoprotéique support de l'activité enzymatique responsable de la conversion prothrombine $\rightarrow$ thrombine. Actuellement, on se représente ce complexe comme l'association autour d'une micelle phospholipidique du facteur X activé et du facteur V.

C'est le facteur X activé qui est le support de l'activité enzymatique protéolytique de la prothrombinase. L'ion Ca^{++} est indispensable à la fixation du facteur X activé sur la micelle phospholipidique.

Le facteur X activé seul est capable de transformer la prothrombine en thrombine, mais très lentement, un peu moins lentement en présence de phospholipide et de Ca^{++} .

Le facteur V est nécessaire à la rapidité de la réaction : il agit comme cofacteur du X activé. Son

lieu de synthèse est inconnu, peut-être diffus (système réticulo-endothélial) ; sa demi-vie est de 36 heures, le plasma en est très pauvre ; il migre avec les bêta-globulines ; il est très labile. L'activité du facteur V est exaltée par la thrombine ; ce phénomène est responsable de l'aspect coopératif de la cinétique de la formation de la thrombine.

La micelle phospho-lipidique est habituellement représentée par le facteur 3 plaquettaire, rendu disponible au cours de l'hémostase primaire (release). L'action du facteur 3 n'est pas spécifique et il peut être remplacé par des phospholipides animaux (céphaline) ou végétaux. Ces divers lipides agissent par effet de surface.

Formation de la prothrombinase

Le support de l'activité de la prothrombinase est, nous l'avons vu, le facteur X activé.

- Le facteur X

- . Il fait partie des facteurs vitamine K dépendants.

- . Il migre avec les alpha-1-globulines.

- . Demi-vie : 36 à 48 heures.

- Au cours de la coagulation intrinsèque, le facteur X est présent dans le sérum à un taux sensiblement identique à celui du plasma et dans une forme non activée : aussi seule une très faible partie du facteur X plasmatique est utilisée au cours de la coagulation intrinsèque in vitro ; par contre, il disparaît en fonction de l'apport de thromboplastine tissulaire au cours de la coagulation extrinsèque. Deux voies en effet mènent au facteur X activé in vitro : la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

- La voie extrinsèque

- . Elle est déclenchée par la thromboplastine tissulaire qui entraîne une coagulation rapide mesurée par le temps de Quick.

. Cette thromboplastine est retrouvée dans de nombreux tissus : cerveau, poumon, placenta.

. C'est un complexe qui peut être divisé en deux composants : l'un protéique, thermolabile ; l'autre, lipidique, thermostable. L'association de ces deux composants est indispensable au déclenchement de la coagulation exogène.

. L'interaction de ce complexe avec le facteur VII et le facteur X aboutit à l'activation du X. La nature de cette interaction n'est pas encore bien connue : il semble que le facteur VII catalyse la réaction entre thromboplastine et facteur X.

. Le facteur VII fait partie des facteurs vitamine K dépendants.

C'est le seul facteur plasmatique participant à la voie extrinsèque ; cependant, lors de la coagulation intrinsèque, il apparaît sous forme activée dans le sérum. Il semble que, dans la voie intrinsèque, l'activation du VII entre en compétition avec l'activation du X. D'autre part, il semble que la thromboplastine tissulaire et le facteur VII activent le facteur VIII dans certaines circonstances : ces phénomènes indiquent l'existence d'interaction entre les deux voies de la coagulation.

- La voie intrinsèque

. Elle est déclenchée par le contact entre des surfaces mouillables et le facteur XII qui démasquerait un site enzymatique. Le facteur XII activé formerait avec le facteur XI un complexe ayant une activité enzymatique appelée "produit de contact" dont la formation ne nécessite pas la présence de calcium. Ce produit de contact, en présence de Ca^{++} , active le facteur IX.

. Les rapports entre le facteur IX activé et le facteur VIII ne sont pas encore tout à fait élucidés :

Il semblerait qu'il se forme un complexe homolo-

que de la prothrombinase, complexe qui va activer le facteur X.

Ce complexe comprend : le facteur IX activé, support de l'activité enzymatique ;
le facteur VIII, dont l'activité est exaltée par la thrombine, agirait comme cofacteur du IX activé ; un phospholipide et du Ca^{++} .

. Les principales caractéristiques des facteurs de cette voie intrinsèque sont les suivantes :

Le facteur XII (facteur Hageman) : Son origine est inconnue, sa demi-vie : 48 heures. Il migre en position bêta-gamma-globuline dans l'organisme ; c'est le collagène qui active le facteur XII.

. Il faut noter que le facteur Hageman a d'autres activités :
- induction de la fibrinolyse,
- activation de la C'1 estérase,
- activation du système Kallikreïne-Kinine.

- Nous n'insisterons pas sur les facteurs XI et IX pour étudier en détail le facteur VIII dont l'augmentation est une constatation fréquente dans le myélome :

. Les expériences de transplantation croisée d'organe entre chiens normaux et chiens hémophiles ont montré que la synthèse du facteur VIII est diffuse, principalement hépatique et splénique, vraisemblablement liée au système réticulo-endothélial.

La pathologie constitutionnelle du facteur VIII est représentée non seulement par l'hémophilie A liée au sexe mais aussi la maladie de Willebrand autosomique dominante : ce qui indique que la synthèse du facteur VIII dépend de plusieurs gènes situés sur des chromosomes différents : chromosomes X comme pour le facteur IX et un ou plusieurs autosomes.

. Les étapes de cette synthèse sont complexes comme l'indique le fait que les sujets ayant un déficit en facteur XIII lié à une maladie de Willebrand

sont capables d'effectuer la synthèse de ce facteur après injection de plasma d'hémophile.

. Du point de vue biochimique, le facteur VIII est une glycoprotéine et se conduit comme une grosse molécule de poids 2×10^6 .

Le facteur VIII est très instable et il n'existe qu'en très faible quantité dans le plasma ; son activité n'est pas retrouvée dans le sérum.

- Demi-vie : 16 heures.

- Il migre selon les supports en position alpha ou bêta.

- Il présente une affinité remarquable pour le fibrinogène.

- L'activité VIII est exaltée par la thrombine et disparaît rapidement. Il partage cette propriété avec le facteur V avec lequel il a des points communs et certaines observations de déficits constitutionnels en facteurs V et VIII associés ont fait émettre l'hypothèse que ces deux facteurs auraient peut-être un précurseur commun.

Tel est le schéma de la coagulation in vitro et les caractéristiques de ses principaux facteurs plasmatiques.

Il est intéressant de dire quelques mots sur la cinétique des réactions en chaîne qui vont aboutir à la coagulation.

La formation de la thrombine a la particularité d'être de type coopératif : la thrombine accélère les réactions qui aboutissent à sa formation ; ceci explique que ce sont les premières étapes de la coagulation qui ont la plus longue durée et, en divisant la coagulation selon la cinétique, on retrouve trois périodes (RABY, 1970) :

- l'activation des facteurs contacts qui dure 5 minutes ;

- l'achèvement de la formation de la prothrombinase qui dure 1 minute 45 secondes ;
- la thrombino et la fibrino-formation qui durent 15 secondes.

Le temps de coagulation classique couvre l'ensemble des trois périodes, le temps de Howell les deux dernières périodes ; le temps de Quick, qui explore la coagulation extrinsèque, couvre en pratique la troisième période.

2)- Inhibiteurs de la coagulation

Au système enzymatique de la coagulation s'opposent des inhibiteurs puissants qui, in vivo, ont pour rôle d'empêcher l'extension de la coagulation.

On a décrit des inhibiteurs des facteurs activés : X, XI, XII; en fait, c'est le système des antithrombines qui apparaît le plus important.

Selon la nomenclature de Seegers :

L'antithrombine I est la fibrine sur laquelle s'adsorberait une partie de la thrombine.

L'antithrombine II est le cofacteur de l'héparine.

L'antithrombine III progressive est l'antithrombine physiologique. Cette antithrombine III serait en fait double :

- d'une part, une alpha-2 macroglobuline, dénuée d'activité de cofacteur de l'héparine, constitue un support important de l'activité antithrombine III ;
- d'autre part, une alpha-1 globuline semble également douée d'une activité antithrombique progressive : il est possible qu'il s'agisse du cofacteur de l'héparine, celle-ci lui conférant une activité immédiate.

Ceci pose le problème du rôle de l'héparine en physiologie :

L'héparine a été extraite du foie, mais elle est présente dans la plupart des tissus et se retrouve dans les granules des mastocytes. La distribution de ces cellules au niveau des petits vaisseaux et des capillaires peut signifier que l'héparine est située dans des sites adéquats pour déclencher rapidement une action anticoagulante afin de prévenir une thrombose locale (WINTROBE, 1967 ; BIGGS, 1972).

Certaines observations tendent à le confirmer (De LA PAVA, 1962 ; HELLSTROM, 1955).

Ainsi donc, malgré l'absence d'héparine endogène circulante (YIN, 1973), l'héparine a probablement un rôle physiologique important dans la prévention des thromboses et l'observation de GLUECK et coll., déjà vue, en est un exemple frappant.

3)- Coagulation in vivo

De nombreux arguments indiquent que les mécanismes de la coagulation se déroulent autrement in vivo qu'in vitro :

. La distinction entre systèmes extrinsèque et intrinsèque n'est pas applicable in vivo :

Alors que le déficit en facteur XII entraîne des anomalies importantes du temps de coagulation en tube de verre, elle ne provoque aucun syndrome hémorragique.

Le déficit en facteur VII est responsable d'un syndrome hémorragique, alors qu'in vitro aucune anomalie de la coagulation intrinsèque n'est notée : ceci indique l'intervention de la thromboplastine tissulaire dans les mécanismes de l'hémostase.

Par contre, l'hémophilie montre bien que le système intrinsèque est également indispensable à

l'hémostase normale et qu'il n'existe pas de prééminence de la voie extrinsèque.

Il semble qu'in vivo la thromboplastine tissulaire active les facteurs VIII, IX comme le X et même directement le facteur II, mais très lentement.

Ainsi, la thromboplastine tissulaire d'origine cellulaire agirait à plusieurs niveaux dans la chaîne des réactions aboutissant à la formation de la thrombine qui a elle-même un aspect coopératif : ceci est important pour notre propos car on pense que bon nombre de troubles de la coagulation dans les maladies malignes, dont le myélome, sont en rapport avec la libération de matériel thromboplastique intra-cellulaire.

. In vivo, les mécanismes de la coagulation sont indissociables de l'hémostase primaire : les premières traces de thrombine apparaissent quelques secondes après l'effraction vasculaire : elles se forment au contact des plaquettes dont réciproquement elles favorisent l'agrégation irréversible.

. Enfin, in vivo, l'équilibre entre le système formant la thrombine et le système des antithrombines est fondamental : lors de déficit en facteurs plasmatiques de la coagulation, l'insuffisance de formation de la thrombine rend le système des antithrombines prépondérant ; la coagulation du fibrinogène est imparfaite, l'activation du facteur XIII par la thrombine également ; or, son déficit a la même expression clinique que l'afibrinogénémie.

A l'inverse, lors de l'hémostase physiologique, la prépondérance de la formation de thrombine n'est que transitoire, la puissance du système inhibiteur empêchant l'extension dangereuse de la coagulation.

*

Un deuxième système va empêcher cette extension :

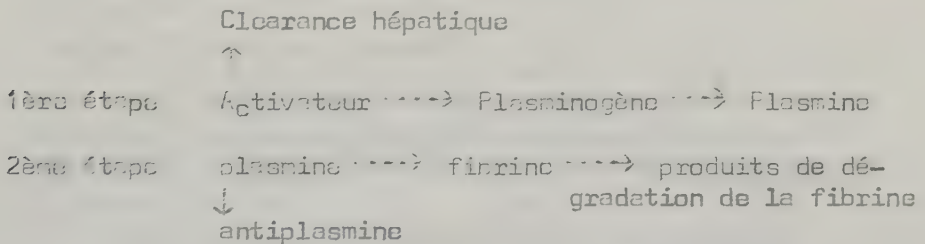
C)- LE SYSTEME FIBRINOLYTIQUE

La fibrinolyse représente l'ensemble des processus physiologiques tendant à solubiliser la fibrine insoluble par l'action d'une enzyme : la plasmine.

Ces processus comportent deux étapes :

- la formation de la plasmine à partir d'un pré-curseur : le plasminogène ;
- la dégradation de la fibrine en produits solubles.

Le schéma d'ensemble est le suivant (CAEN et coll., 1970) :



1) - Le plasminogène

Le plasminogène serait synthétisé par le foie.

Les polynucléaires éosinophiles serviraient de moyens de transport du plasminogène.

Le plasma contient 100 à 200 ug/ml de plasminogène.

C'est une bêta-2-globuline, de grande affinité pour le fibrinogène.

2)- Les activateurs du plasminogène

a)- Les activateurs tissulaires

- Lieu de synthèse : les cellules endothéliales des

veines, des capillaires, et des seules artères pulmonaires.

. Ils existent également dans les granules lysosomiaux de toutes les cellules.

b)- L'Urokinase

Elle est sécrétée par le tissu rénal et excrétée dans l'urine. Elle serait sans influence sur la concentration de l'activateur circulant.

c)- L'activateur plasmatique

Son existence est démontrée par la lyse spontanée du caillot des englobines du plasma en 3-4 heures.

Il pourrait s'agir du passage dans la circulation de l'activité provenant de l'endothélium.

Il existe encore des activateurs bactériens, chimiques ...

3)- Il existe des inhibiteurs de l'activation du plasminogène.

Nous nous intéresserons à eux en raison du rôle qu'ils peuvent jouer dans la pathogénie des thromboses (NILSSON, 1961 ; ASTRUP et BRACKMAN, 1970).

Ces anti-activateurs sont difficiles à différencier des antiplasmines. Un de ces activateurs migrerait entre les alpha-1 et les alpha-2 globulines. BENNETT (1970) a identifié un anti-activateur dans le sérum humain qui apparaîtrait durant la formation de thrombose ; son poids moléculaire a été évalué à 80.000.

Il existe des inhibiteurs acquis (antistreptokinase) et chimiques qui ne nous retiendront pas.

4)- La plasmine :

Formée par activation du plasminogène, c'est une enzyme protéolytique douée d'un large spectre d'action :

elle attaque non seulement le fibrinogène et la fibrine, mais aussi les facteurs V, VIII, certains composants du complément, l'hémoglobine.

5)- Les antiplasmines physiologiques :

Le plasma contient suffisamment d'antiplasmines pour neutraliser dix fois la plasmine disponible de l'organisme.

L'activité antiplasminique du sang total se décompose en activité propre au plasma et en activité propre aux plaquettes.

L'activité antiplasminique propre au plasma se décompose en immédiate et importante, liée à l'alpha-macroglobine et en progressive et faible, liée à l'alpha-1 antitrypsine (MORIAU, 1970).

L'activité antiplasminique des plaquettes serait en grande partie due à l'activité plasmatique adsorbée sur les plaquettes, mais il existe une activité plaquettaire propre.

Certains auteurs (PETERMAN, 1960 ; THORNES, 1967 ; O'BRIEN, 1968 ; HOUSLEY, 1968, cités par MORIAU, 1970) pensent que les accidents thrombotiques des affections néoplasiques seraient en rapport avec l'élévation de certains inhibiteurs de la fibrinolyse comme l'alpha-1 antitrypsine.

6)- Action de la plasmine sur la fibrine :

Il se forme d'abord des produits intermédiaires: fragments X, Y qui ont une action inhibitrice sur la polymérisation des monomères de fibrine. Les produits terminaux de la fibrinolyse sont les fragments D et E qui ont gardé chacun un déterminant antigénique du fibrinogène.

Le fragment D empêche la polymérisation des monomères de fibrine.

Le fragment E est doué d'une activité anti-
thrombique de type héparinique. Il inhibe également /
des plaquettes sur verre et leur agrégation par
l'A.D.P..

C h a p i t r e I V

P A T H O G E N I E D E L A M A L A D I E T H R O M B O - E M B O L I Q U E

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons surtout aux données utiles pour comprendre le développement d'une maladie thrombo-embolique au cours du myélome et en pratique nous essaierons de répondre aux questions suivantes :

- Existe-t-il un état d'hypercoagulabilité sanguine ?

- Peut-on le dépister par l'étude de l'hémostase ?

- Quels sont les facteurs sanguins susceptibles de le provoquer ?

A)- DIVERSITÉ DE LA MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE *****

Tout d'abord, il convient d'analyser ce qu'il y a de commun entre des manifestations apparemment aussi diverses que :

1)- Les thromboses artérielles regroupant des faits cliniques très variables selon la diversité des localisations et selon les conditions étiologiques (Voir tableau 2).

2)- La maladie thrombo-embolique d'origine veineuse dont les conditions étiologiques sont innombrables (Voir tableau 3),

dont les manifestations cliniques sont très diverses, allant de l'absence de toute symptomatologie - et des thromboses veineuses périphériques silencieuses cliniquement, souvent multiples, bilatérales, ont été découvertes dans un quart ou même la moitié des cas d'autopsies non sélectionnées (FREIMAN, 1969) - à l'embolie pulmonaire massive, cause de mort immédiate.

3)- Enfin la coagulation intra-vasculaire disséminée, qu'il est paradoxal de mettre dans le cadre de la maladie thrombo-embolique puisqu'elle se manifestera essentiellement par des accidents hémorragiques, mais dont il est fondamental pour la thérapeutique d'en bien connaître le mécanisme principal de thromboses de la micro-circulation.

Les conditions étiologiques sont, là encore, très diverses (Voir tableau 4).

Toutes ces manifestations ont en commun le phénomène de coagulation intra-vasculaire, qu'elles soient localisées dans les thromboses artérielles ou veineuses, ou disséminées, et étudier l'étiopathogénie de la maladie thrombo-embolique revient à étudier celle de la coagulation intravasculaire. A ce titre, la triade de Virchow conserve toute son actualité (OWREN, 1971 ; NILSSON, 1973).

B)- TRIADE DE VIRCHOW *****

Nous étudions brièvement ses trois composantes :

- troubles de la circulation sanguine,
- altération vasculaire,
- altération dans la composition du sang.

1)- La stase

- . La stase seule est impuissante à provoquer une

thrombose (GLENARD, 1875).

Les expériences de WESSLER (1959, 1967, 1969), associant stase par ligature de jugulaire de lapin et injection de sérum humain riche en facteurs activés de la coagulation, les expériences de BOTTI (1964) associant stase et injection d'acide ellagique activant les facteurs de la coagulation, démontrent bien que la stase agit en empêchant l'épuration des facteurs activés par le système réticulo-endothélial (SAMAMA, 1973), puisque l'injection de sérum humain ou d'acide ellagique à elle seule, sans que l'on y associe de stase, ne provoque pas de thromboses.

. La stase agirait également par :

- augmentation de la viscosité (DINTENFASS, 1964);
- anoxie relative de l'endothélium vasculaire qui pourrait créer des sites propres à l'activation des plaquettes et des processus de la coagulation (SAMAMA, 1973).

2)- Les lésions vasculaires

Elles sont en cause de manière certaine au niveau des artères : la plaque d'athérome ulcérée, véritable brèche vasculaire, met en contact collagène et plaquettes, aussi bien que facteurs de la coagulation apparentant le mécanisme de la thrombose artérielle à celui de l'hémostase physiologique (CONSTANTINIDES, 1966).

Au niveau des veines, le même mécanisme est moins sûr, mais l'hypothèse a été soutenue par OWREN (1971). En microscopie électronique, il existerait des ruptures des ponts entre les cellules endothéliales comme conséquence d'une distension, ces ruptures permettant aux plaquettes d'adhérer au tissu sous-endothélial.

Même dans la genèse des thromboses veineuses, le rôle des lésions vasculaires artérielles n'est peut-être pas négligeable.

On peut en effet considérer (THOMAS, 1972) les

plaques d'athérome ulcérées, en particulier de l'aorte descendante, très fréquentes à partir d'un certain âge, comme des foyers d'activation permanente des facteurs de la coagulation : l'épuration de ces facteurs activés empêche leur action, mais il suffit que d'autres facteurs de thrombose interviennent, particulièrement la stase pour que la thrombose se déclenche, à distance même de la plaque d'athérome qui a activé les facteurs.

3)- Les altérations sanguines

Ce sont elles que nous retiendrons le plus. Elles appartiennent à trois grands groupes (SANAMA, 1973) :

- . Excès de globules rouges. BOUSSER et coll. (1968), en particulier, ont insisté sur la fréquence des accidents de thrombose dans la maladie de Vaquez et dans les polyglobulies secondaires.

Il faut noter que, à l'inverse, une diminution de l'hématocrite (RABY, 1970), une dilution sanguine (WALSH, 1972) activent la coagulation.

- . Troubles du métabolisme lipidique.

L'hyperlipémie favorise l'induction de thromboses expérimentales (MUSTARD, 1963 ; RENAUD, 1966).

Les acides gras libres possèdent des propriétés thrombogènes chez l'animal à des taux sanguins qui pourraient être parfois atteints chez l'homme (CONNOR, 1965).

- . En fait, ce sont surtout les altérations de l'hémostase qui posent le problème le plus crucial : celui de ce qu'il est convenu d'appeler l'hypercoagulabilité, notion très discutée (SANAMA, 1971).

C)- L'HYPERTHROMBOGENÉ *****

Nous en rappellerons tout d'abord la définition

proposée par PENICK (1969) :

- Modifications des concentrations des facteurs de la coagulation et/ou du système fibrinolytique telles que les tests de coagulation *in vitro* sont perturbés et en relation avec des entités cliniques au cours desquelles est observée une augmentation de fréquence des thromboses.

PENICK insiste donc sur les modifications du système coagulo-lytique, sur l'existence des tests de la coagulation perturbée, enfin sur la relation de fréquence avec les thromboses.

1)- Bases de la notion d'hypercoagulabilité :

Elles sont cliniques, théoriques, expérimentales.

a)- Bases cliniques :

. En dehors de tout facteur de stase, de toute altération des parois vasculaires, il existe des patients ayant une tendance persistante aux thromboses multiples, à répétition, parfois artérielles et veineuses (FLEMING, 1966 ; LOEHRY, 1966 ; DE CAMP, 1968).

NILSSON (1973) les appelle thromboses veineuses idiopathiques récurrentes et note que seulement deux séries ont été étudiées à une phase de non activité de la maladie thrombo-embolique : celle de SPITTEL (1960), qui trouve que le test de génération de la thromboplastine est accéléré, et celle de HIRSH (1965), qui trouve une augmentation de l'adhésivité plaquettaire.

NILSSON (1967), ISACSON (1971, 1972), PANDOLFI (1969), dans une série de travaux communs, ont démontré le rôle de l'altération du système fibrinolytique dans ces thromboses veineuses idiopathiques ; nous y reviendrons.

. D'autres exemples privilégiés, où une fonction homéostatique excessive joue un rôle dans la thrombogénèse, peuvent être cités (SAMAMA, 1973) : les acci-

dents thrombo-emboliques de la thrombocytemie, de l'homocystinurie s'accompagnant dans le premier cas d'une modification quantitative, dans le second cas d'une modification qualitative des plaquettes responsables des thromboses.

. Nous n'insisterons pas sur les nombreux états pathologiques prédisposant aux thromboses (Voir tableau 3), sans que la stase ou les lésions vasculaires y jouent un rôle prépondérant.

. Deux autres notions viennent enfin établir cliniquement la notion d'hypercoagulabilité :

- Celle de résistance au traitement anticoagulant : notion en elle-même critiquable qu'il faut remplacer par celle d'inefficacité des antivitamines K et nécessité d'utiliser l'héparine à dose élevée pour obtenir une hypocoagulabilité suffisante. RABY (1970) explique ces faits par la loi de suppléance : l'hyperactivité d'un groupe de facteurs peut prévaloir sur le déficit de certains autres.

Ainsi conçue, cette notion est retrouvée par certains auteurs (CAEN, 1970 P 133 ; BROUSTET, 1967 ; DE CAMP, 1968).

Pour RABY, la notion de rebond d'hypercoagulabilité après arrêt de l'héparine est bien la preuve de l'existence de cette hypercoagulabilité nécessitant impérativement la poursuite du traitement héparinique.

- La deuxième notion a trait aux associations cancers, phlébites à répétition : quand un traitement radical du cancer est possible, les phlébites disparaissent, ce qui implique bien une chaîne biologique d'événements entre cancer et phlébite (SISE, 1962 ; DURHAM, 1954).

b)- Bases théoriques :

. On a souligné à de nombreuses reprises (RABY, 1970 ; SAMAMA, 1973) que la thrombose intravasculaire

et l'hémostase physiologique étaient de même nature, les différences étant que :

- l'hémostase physiologique ne survient qu'en réponse à un facteur déclenchant approprié : la brèche vasculaire, qui n'est qu'un élément de la triade de Virchow initiatrice de thrombose ;

- l'hémostase physiologique est un phénomène contrôlé, restant local, vite contenu par des systèmes inhibiteurs et fibrinolytiques puissants à son rôle essentiel d'occlusion de la brèche vasculaire, alors que la thrombose est au contraire un processus non contrôlé, extensif, se répétant, avec propension aux embolies multiples.

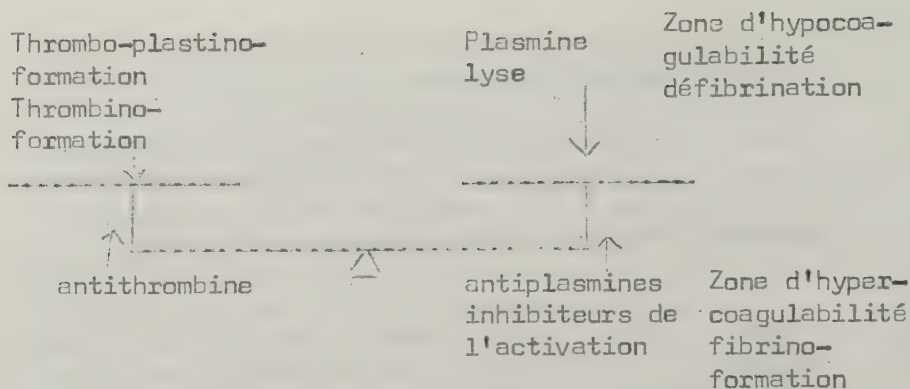
Ainsi donc, au caractère contrôlé, localisé, transitoire, réversible de l'hémostase physiologique s'oppose le caractère anarchique, extensif, durable, irréversible de la thrombose, mais le mécanisme de la coagulation reste le même et on pourrait concevoir, pour reprendre une hypothèse de RATNOFF (1969), l'hémostase physiologique comme une réponse à une altération locale d'un vaisseau, et la coagulation pathologique comme une manifestation d'un état d'hypercoagulabilité se révélant sous l'influence d'une cause locale : stase, lésions vasculaires.

• La conception de la balance hémostatique : équilibre dynamique entre deux systèmes antagonistes réalisant la fonction coagulo-lytique, est en faveur de l'existence de la notion d'hypercoagulabilité.

- La fonction coagulo-lytique peut être représentée comme une balance dont les deux plateaux sont chacun soumis à des forces opposées.

Le plateau du système de la coagulation, dont la résultante d'activation est la thrombine, a son système inhibiteur : les antithrombines.

L'autre plateau, celui du système fibrinolytique, a pour résultante d'activation la plasmine et pour inhibiteur les antiplasmines et l'inhibition de l'activation du plasminogène.



- Dans cette conception, l'hypercoagulabilité peut être provoquée de plusieurs manières :

excès d'activité du système de la coagulation, mais aussi :

défaut d'activité des antithrombines,
défaut de lyse ou
hyperactivité des inhibiteurs de la lyse.

- De la même façon, les moyens de défense contre une hypercoagulabilité excessive agissent sur les deux plateaux à la fois (RABY, 1970) :

dépression des facteurs de la coagulation par consommation,

augmentation des anti-thrombines naturelles,
activation du système fibrinolytique,
épuisement des inhibiteurs de ce système.

Ces réactions de défense peuvent dépasser leur but et entraîner une hypocoagulabilité, voire une incoagulabilité capable d'induire des états hémorragiques francs : l'exemple le plus frappant est celui des coagulations intra-vasculaires disséminées.

c)- Bases expérimentales :

Elles reposent sur les expériences déjà vues de WESSLER (1967) et de BOTTI (1964) qui associent stase et injection de facteurs de la coagulation activés ou de produits activant ces facteurs, association qui entraîne une thrombose alors que chaque

élément séparément n'est pas thrombogène. La structure de thrombus ainsi formé n'est cependant pas identique au thrombus veineux observé chez l'homme.

Ainsi donc, la notion d'hypercoagulabilité repose sur des bases cliniques, théoriques, expérimentales.

2)- RABY (1970) en distingue 3 aspects :

a)- L'hypercoagulabilité chronométrique :

correspondant à un raccourcissement du temps normal de la coagulation en rapport avec une hyperactivité thromboplastique, une hypoactivité des antithrombines naturelles ou une association de ces deux anomalies.

Cette hypercoagulabilité chronométrique pouvant être soit réelle et mise en évidence par des tests explorant la coagulabilité globale lorsque les taux des autres facteurs sont normaux, soit potentielle, masquée par le déficit de certains facteurs consommés par exemple dans une coagulation intravasculaire disséminée : des tests de transfert permettraient alors de la révéler.

b)- L'hypercoagulabilité structurale :

Elle est définie par la plus ou moins grande résistance du caillot aux enzymes protéolytiques. Un thrombus ferme, compact, adhérent et peu perméable aux enzymes lytiques sera beaucoup plus difficile à éliminer et favorisera l'extension de la thrombose.

La structure du caillot dépend de la qualité et de la quantité de fibrinogène, du facteur XIII du calcium et des plaquettes.

Une hyperfibrinogénémie entraînera en particulier ce type d'hypercoagulabilité dont l'exploration ne peut être faite qu'au thrombo-élastogramme (RABY, 1970).

c)- Le troisième aspect de l'hypercoagulabilité :
l'hyperadhésivité et/ou hyperagrégabilité

plaquettaire nous retiendra peu dans l'optique qui nous occupe, mais nous ferons remarquer que :

. Cette hyperadhésivité et/ou hyperagrégalité plaquettaire est en relation étroite avec l'agrégation érythrocytaire, ces différents phénomènes étant provoqués par :

- une majoration du taux des globulines plasmatiques comme dans les états inflammatoires (alpha-2 globulines, fibrinogène), mais aussi comme dans les cirrhoses, les cryoglobulinémies, les dysglobulinémies du myélome (RABY, 1970).

- Cette hyperadhésivité plaquettaire peut être le reflet au niveau des plaquettes d'une modification plasmatique passagère ou durable représentant le processus pathologique d'hypercoagulabilité: les tests d'adhésivité plaquettaire, malgré leurs imperfections, peuvent être un critère valable de processus thrombogènes à leur début.

3)- Valeur de la notion d'hypercoagulabilité :

. Le concept d'hypercoagulabilité reste très critiqué (SAMAMA, 1971). Il n'existe en effet pas d'examen simple et fiable permettant de dépister une prédisposition biologique à la thrombose. C'est surtout aux tests globaux que l'on s'est adressé pour dépister une hypercoagulabilité :

- temps de coagulation en tube de verre, en tube siliconé, dans le système de Chandler (1958),

- temps de Quick (INGRAM, 1954),

- Test de tolérance à l'héparine (BEAUMONT, 1953 ; SOULIER, 1950),

- temps de céphaline kaolin, actuellement le meilleur test explorant la coagulation intrinsèque,

- thrombo-élastogramme (RABY, 1970),

- test d'adhésivité plaquettaire (HIRSH, 1965),

- test de génération de la thromboplastine (SPITTEL, 1960 et 1961 ; DE CAIRP, 1968).

Le procès de ces tests globaux a trop souvent été fait (SAMAMA, 1971, 1973) pour qu'il soit besoin d'y revenir ; mais malgré leurs défauts, ces tests ont une énorme valeur théorique (SISE, 1962) : ils signifient que le processus de la coagulation est déjà engagé et qu'il n'est contenu que par le système inhibiteur.

. HUNE et coll. (1967, 1969), par une analyse statistique, font ressortir qu'un index fondé sur trois tests : test de Salzman, un équivalent du temps de céphaline kaolin sur plasma dilué, et l'hématocrite, permettait une identification correcte des patients à haut risque d'accident thrombo-embolique.

. RABY (1970) insiste sur l'intérêt du thromboélastogramme, aussi bien dans l'hypercoagulabilité chronométrique (constante r et k) que dans l'hypercoagulabilité structurale ; il décrit les tests de transfert mettant en évidence les hypercoagulabilités potentielles des coagulations intravasculaires disséminées.

. VON KAULLA (1967) estime que trois tests permettent d'étudier une hypercoagulabilité :

- le test de génération de la thromboplastine,
- le dosage de l'antithrombine III appréciant le système des antithrombines et concernant la prédisposition aux thromboses veineuses,
- le test de lyse des englobulines permettant d'apprécier le système fibrinolytique.

. Une découverte récente de FLETCHER (1973) apporte un argument supplémentaire à la notion d'hypercoagulabilité :

La mise en évidence dans le plasma de dérivés du fibrinogène de poids moléculaire supérieur à celui du fibrinogène apparaissant au cours de l'action de faibles quantités de thrombine sur le fibri-

nogène et identifiés par méthode chromatographique. Ces dérivés du fibrinogène seraient retrouvés presque constamment dans le plasma du malade ayant une thrombose artérielle et surtout une thrombose veineuse récente.

En conclusion, il existe bien un état d'hypercoagulabilité biologique, mais :

- cet état peut être minime, transitoire ;
- les tests courants sont souvent incapables de le déceler et il faudrait faire appel à une batterie de tests complexes ;
- il n'existe pas de corrélation parfaite entre hypercoagulabilité biologique et accident thrombo-embolique. Seule se dégage la notion de haut risque de thrombose si cette hypercoagulabilité existe.

D)- LES FACTEURS DE L'HEMOSTASE

AU COURS DES ETATS D'HYPERCOAGULABILITE

1)- Facteurs de la coagulation :

Tous les facteurs de la coagulation ont été, chacun à leur tour, accusés de favoriser l'hypercoagulabilité par leur augmentation individuelle (SAMAMA, 1971).

L'élévation du fibrinogène a souvent été notée dans les états où les thromboses sont fréquentes : grossesses, accouchements, période post-opératoire (YGGE, 1969 a et b), BRUGAROLAS (1973) établit une corrélation entre l'augmentation du fibrinogène et les accidents thrombo-emboliques chez les patients ayant un cancer.

RABY (1970) fait de l'augmentation du fibrinogène un élément de l'hypercoagulabilité structurale.

OGSTON (1966) trouve que le fibrinogène, mesuré trois mois après l'épisode aigu d'ischémie cardiaque, est significativement augmenté chez les patients les plus jeunes.

. L'augmentation du fibrinogène peut jouer un rôle dans l'hypercoagulabilité, non seulement comme précurseur de la fibrine, mais également par augmentation de la viscosité (DINTENFASS, 1965).

Cependant, RAWLES et coll. (1973) pensent que les arguments incriminant l'augmentation du fibrinogène dans la pathogénie de la thrombose sont insuffisants.

Le cryofibrinogène semble nettement capable de provoquer des thromboses, en particulier au cours des néoplasmes (KORST, 1955 ; KALBFLEISCH, 1960).

. RAWLES, OGSTON, DOUGLAS (1973) ont fait une bonne revue de la littérature sur l'augmentation de concentration des différents facteurs de la coagulation dans les états d'hypercoagulabilité :

- élévation des facteurs VII, VIII et X pendant la grossesse (PECHET, 1961) ;

- élévation des facteurs VIII, IX et X en post-opératoire (EGEBERG, 1962 ; DAVIDSON, 1963) ;

- des facteurs VII (ALEXANDER, 1959), V (OLVIN, 1950), VIII (COOPERBERG, 1961) au décours des états thrombotiques.

Des cas de familles ayant une élévation du facteur V (GASTON, 1966), du facteur VIII (PENICK, 1966) et une haute incidence de thromboses ont été rapportés, donnant quelque argument à la notion d'un état d'hypercoagulabilité par augmentation de concentration de certains facteurs plasmatiques.

OWREN et coll. (1969) insistent beaucoup sur l'augmentation du facteur VIII comme facteur d'hypercoagulabilité et de thromboses.

Cette augmentation du facteur VIII a été trouvée dans divers états associés à une thrombose :

drépanocytose (GREEN, 1968),
cancer (GODAL, 1962),
insuffisance rénale (EGEBERG, 1962),
rectocolite (LEE, 1968).

En fait, avant d'incriminer ces augmentations de facteur, il faut tenir compte de plusieurs notions :

. Les facteurs de la coagulation sont toujours en large excès à l'état normal et une augmentation supplémentaire ne modifie sans doute pas notablement la coagulabilité globale (SAMAMA, 1971).

. Ce n'est pas l'élévation de leur concentration qui importe, mais leur activation (WESSLER, 1968).

. Les facteurs activés sont rapidement épurés (DEYKIN, 1966).

En définitive, la littérature est très contradictoire sur ce sujet et s'il existe des rapports entre augmentation de concentration des facteurs, hypercoagulabilité et accidents thrombo-emboliques, ces facteurs ne peuvent agir seuls et nécessitent l'existence d'autres éléments de la triade de Virchow ; leur perturbation ne peut traduire qu'un haut risque de thrombose (RAWLES, 1973).

2)- Inhibiteur de la coagulation et hypercoagulabilité :

EGEBERG (1965), DEJANOV (1966) ont montré que des patients ayant une déficience congénitale en antithrombine III avaient une plus grande fréquence de thromboses.

VON KAULLA (1967) trouve que, chez les patients ayant fait une thrombose, le taux d'antithrombine III est faible.

HAINAUT (1971) trouve une baisse des alpha-2 M globulines (qui fait partie de l'antithrombine III ou II) dans les artérites des sujets de moins de quarante ans.

Mais ABILDGAARD (1970) ne trouve pas de réduction de l'antithrombine III au cours de l'infarctus du myocarde.

NILSON et HEDNER (1972) trouvent que l'antithrombine III est normale au cours des thromboses veineuses récurrentes idiopathiques. Le rôle d'une déficience des antithrombines dans certaines thromboses est probable mais demande confirmation.

3)- Fibrinolyse et inhibiteurs de la fibrinolyse.

a)- Une fibrinolyse défectueuse a été tenue pour responsable d'accidents thrombo-emboliques.

C'est ainsi qu'une diminution de l'activité fibrinolytique détectée par mesure du taux de l'activateur du plasminogène circulant a été décrite :

- chez les patients ayant :

- . un infarctus pulmonaire (ELLISON, 1965),
- . une thrombose veineuse profonde (MENON, 1971).

- en post-opératoire et en relation avec une thrombose veineuse (SWAN, 1970).

- NILSSON et coll. (1973) ont étudié la libération des activateurs de la fibrinolyse par les parois veineuses et ont démontré que cette libération était diminuée chez 73 % de 117 patients ayant une thrombose veineuse récurrente idiopathique.

Cependant, pour SAMAMA (1971), RAWLES et coll. (1973), la mesure de l'activité fibrinolytique n'a qu'une faible valeur pour dépister la prédisposition à la thrombose.

b)- Les inhibiteurs de la fibrinolyse ont également été étudiés.

- NILSSON (1961), BRACKMAN (1966) ont rapporté des observations d'augmentation congénitale du taux des inhibiteurs de la fibrinolyse s'accompagnant de thromboses récidivantes.

- NAEYE (1961) a noté des taux élevés d'antiplasmine chez des patients ayant une thrombose.

- MORIAU (1970), au terme d'une remarquable monographie consacrée aux inhibiteurs de la fibrinolyse, conclut que :

Les processus thrombophiliques marqués par des thromboses répétées sont habituellement caractérisés sur le plan biologique par une élévation des activités antiplasminiques du plasma ou des plaquettes ; il s'y associe, en outre, une hyperfibrinogénémie, une hyperagréabilité plaquettaire, un raccourcissement du temps de coagulation ; mais il note également que, dans certains cas de thrombophilie avancée, avec coagulation intravasculaire disséminée, il existait au contraire une réduction de l'activité antiplasminique plasmatique : cette réduction s'expliquerait par la consommation ou la neutralisation des antiplasmines par la plasmine produite en réaction à cette coagulation disséminée : ainsi donc, la réduction de ces antiplasmines peut être le témoin d'une coagulation intravasculaire disséminée au cours d'états thrombophiliques, et ceci nous intéresse particulièrement car SANCHEZ-AVALOS (1969) aboutit aux mêmes conclusions pour certains myélomes.

4)- Les anomalies des plaquettes

en tant que facteurs de thrombose, nous retiendrons moins car des anomalies de ce type ne sont pas retrouvées dans les thromboses au cours des myélomes.

La relation entre l'augmentation du nombre des plaquettes et la thrombose reste obscure car cette augmentation peut également s'associer à des hémorragies (GUNZ, 1960).

L'augmentation de l'adhésivité plaquettaire (HIRSH, 1965 ; BYGDEMAN, 1966), de l'agréation plaquettaire sous ADP (ZAHAVI, 1969), a été rapportée dans des états thrombophiliques ; mais d'autres travaux (ENTICKNAP, 1969) n'ont pas confirmé ces assertions.

Nous avons vu que l'hyperadhésivité pouvait n'être que le reflet d'une hypercoagulabilité plasmatique.

Il faut enfin rappeler ici qu'un déséquilibre protidique des complexes antigènes-anticorps des protéines plasmatiques dénaturées par la chaleur sont des agents agrégants.

E)- CONCLUSION *****

La diversité des manifestations de la maladie thrombo-embolique ne doit pas cacher son unicité profonde : la coagulation intravasculaire.

. Cette coagulation intravasculaire est déclenchée par l'association des éléments de la triade de Virchow :

- altération de la circulation sanguine,
- altération des parois vasculaires,
- altération sanguine résumée par le concept d'hypercoagulabilité.

L'association de ces éléments se fait d'ailleurs en proportion variable selon qu'il s'agit :

- de thromboses artérielles où l'on incrimine l'altération de la paroi vasculaire et l'agrégation plaquettaire,
- de thromboses veineuses où prédomine le rôle de la stase sanguine et de l'hypercoagulabilité,
- de la coagulation intra-vasculaire disséminée où entre principalement en jeu l'existence en grande quantité de facteurs activés (tableau 5), entraînant une coagulopathie de consommation et une fibrinolyse secondaire.

. Nous nous sommes particulièrement intéressé à l'hypercoagulabilité. Les facteurs de cette hyper-

coagulabilité sous la forme de perturbations des facteurs de l'hémostase, du système des inhibiteurs de la coagulation ou du système de la fibrinolyse, sont très nombreux, mais aucun ne s'est vu confirmé de manière indubitable, et il faut insister sur l'absence de valeur d'une anomalie isolée.

A cette hypercoagulabilité ne correspond, en clinique, que la notion de haut risque de maladie thrombo-embolique qui ne se développera que si d'autres éléments de la triade de Virchow sont présents. La détection d'anomalie de l'hémostase responsable d'accident thrombo-embolique est en définitive difficile et décevante. Les nouvelles méthodes de dépistage précoce des thromboses par l'épreuve au fibrinogène marqué à l'iode 125 (FLANC, KAKKAR, 1968) permettront peut-être d'obtenir de meilleure corrélation entre la clinique et la biologie.

Chapitre V

TROUBLES HABITUELS DE L'HEMOSTASE DANS LE MYELOME

Nous étudierons ici brièvement les anomalies de l'hémostase pouvant conduire aux hémorragies.

De nombreuses études sur les anomalies de la coagulation dans le myélome ont été publiées ces dernières années : VIALA, 1963 ; NILEHN, 1966 ; SANCHEZ-AVALOS, 1969 ; WALDENSTROM, 1970 ; PERKINS, 1970 ; PIGUET, 1971 ; LACKNER, 1973. Cette dernière a fait une bonne étude d'ensemble, à la fois des troubles hémorragiques et thrombotiques dans les dysprotéinémies, étayée par une importante bibliographie : nous lui emprunterons beaucoup.

A)- ANOMALIE DES PLAQUETTES *****

Thrombocytopénie :

Sa fréquence varie de 25 à 60 %, selon les séries, mais elle est rarement suffisante pour être la cause de saignement.

Anomalies des fonctions plaquettaires :

Le temps de saignement et les tests d'adhésivité plaquettaire sont les tests le plus souvent en corrélation avec un saignement effectif. En présence d'une thrombopénie modérée, un temps de saignement prolongé suggère une anomalie des fonctions plaquettaires.

Ces anomalies sont de types variés :

- Diminution de l'adhésivité plaquettaire démontrée in vivo par le test de Borchgrevink.

Cette diminution de l'adhésivité peut être le fait du revêtement des plaquettes par la protéine myélomateuse ("Coating"), mais aussi du fait de l'interaction entre protéine myélomateuse et fibre collagène (VIGLIANO, 1965).

- Diminution de la disponibilité en facteur 3 plaquettaire, également par "Coating".

- Anomalie de l'agrégation plaquettaire également attribuée au "Coating".

En définitive, les protéines pathologiques interfèrent à de nombreux niveaux avec les fonctions plaquettaires. Les anomalies résultantes sont parmi les causes les plus fréquentes d'hémorragie de la maladie.

B)- ANOMALIES DES FACTEURS PLASMATIQUES

DE LA COAGULATION

Diminution du taux de certains facteurs :
fibrinogène, prothrombine, proaccélérine, proconvertine.

Des taux bas de proconvertine ont été vus exclusivement au cours des myélomes IgG, des taux bas de proaccélérine surtout dans les myélomes IgA. Une hypothèse avancée pour expliquer ces diminutions est celle de la formation d'un complexe entre facteurs de la coagulation et protéine pathologique (HENSTELL, 1957), mais ceci n'a pas été confirmé.

Une autre hypothèse avancée par SANCHEZ-AVALOS (1969) est celle de coagulation intravasculaire disséminée chronique entraînant une coagulopathie de consommation et une fibrinolyse chronique secondaire. L'existence d'une élévation des produits de dégrada-

tion de la fibrine chez environ 50 % des cas de myélome apporte des arguments solides à cette hypothèse (NILEHN, 1966 ; SANCHEZ-AVALOS, 1969).

Il faut mettre à part la déficience en facteur Stuart retrouvée uniquement en cas d'amylose : il semble que le facteur Stuart soit électivement adsorbé par la substance amyloïde.

C)- INHIBITION DE LA COAGULATION *****

Il peut s'agir :

- d'une inhibition de la polymérisation des monomères de fibrine par la protéine myélomateuse : c'est un phénomène fréquemment retrouvé.

- d'une inhibition du facteur VIII. Un cas d'anticoagulant anti-VIII a été observé par GLUECK et coll. (1965) dans un cas de myélome IgA.

- PERKINS et coll. (1970) retrouvent des inhibiteurs non spécifiques du test de génération de la thromboplastine dans 12 % des cas de myélome IgG, 43 % des myélomes IgA. Cette anomalie n'est pas en corrélation avec un saignement.

D)- IL RESTE A SIGNALER *****

- des cas de fibrinolyse pathologique ;

- les manifestations hémorragiques du syndrome d'hyperviscosité plasmatique dont la pathogénie n'est pas claire : expansion du volume plasmatique, rupture de petits vaisseaux, hypoxie et thrombose en rapport avec la diminution de la vitesse de circulation, ont été suggérées comme mécanismes possibles ainsi que les troubles des fonctions plaquettaires.

- du purpura en rapport avec l'infiltration amyloïde des vaisseaux.

Tels sont les différents facteurs invoqués dans la pathogénie des troubles hémorragiques du myélome. Un certain nombre de remarques, empruntées à LACKNER (1973), doivent être ajoutées :

- Chez un même patient, non seulement plusieurs anomalies favorisant l'hémorragie peuvent être associées, mais encore on peut observer à la fois une tendance hémorragique et thrombotique (HENSTELL, 1961 ; SANCHEZ AVALOS, 1965).

- Il semble que ce soient les anomalies en relation avec les plaquettes qui jouent le rôle le plus important, les déficiences en facteurs de la coagulation ne jouant d'un rôle mineur (PERKINS et coll., 1970).

- Les troubles hémorragiques sont souvent, mais non toujours en relation avec la concentration des protéines.

- Des tentatives de corrélation entre les troubles de l'hémostase et le type de paraprotéine ont été faites : les manifestations hémorragiques sont plus fréquentes dans les myélomes IgA et sont en corrélation avec des anomalies du temps de saignement, de l'adhésivité, du test de génération de la thromboplastine et une réduction des facteurs VII et VIII.

- D'autre part, une thrombopénie, un temps de thrombine allongé en rapport avec un trouble de la polymérisation de la fibrine sont fréquents, à la fois dans les IgA et les IgG, sans qu'il y ait de corrélation avec un saignement effectif.

C h a p i t r e VI

PHYSIOPATHOLOGIE DES ACCIDENTS THROMBO-EMBOLIQUES DANS LE MYÉLOME

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, la pathologie des maladies thrombo-emboliques en général ; nous voudrions maintenant appliquer les notions dégagées au cas particulier du myélome.

Certes, parmi les causes favorisant l'apparition des thromboses, l'âge, l'alitement doivent jouer un grand rôle dans le myélome (TALERMAN, 1970). Mais au-delà de ces facteurs qui, dans la triade de Virchow, s'intègrent dans le cadre des troubles de la circulation sanguine, il est intéressant de savoir :

1)- s'il existe dans le myélome des altérations de l'hémostase favorisant la thrombose ;

2)- si des particularités biologiques du myélome telles que cryoglobulinémie, amylose, hyperviscosité sanguine prédisposent aux thromboses.

Dans un troisième paragraphe, nous ferons état des théories essayant d'intégrer dans une même conception l'ensemble des troubles de l'hémostase et des complications thrombo-hémorragiques du myélome.

A)- TROUBLES DE L'HEMOSTASE OBSERVES DANS LE MYELOME
SUSCEPTIBLES DE FAVORISER LA SURVENUE D'ACCIDENTS
THROMBO-EMBOLIQUES

1)- Perturbation des tests globaux
explorant la coagulation.

a)- Temps de coagulation en tube de verre et siliconé.

SANCHEZ AVALOS et coll., dans leur étude précédemment citée de la coagulation de 34 myélomes multiples, notent :

- une tendance statistiquement significative au raccourcissement du temps de coagulation en tube siliconé, contrastant avec une tendance également statistiquement significative à l'allongement du temps de coagulation en tube de verre.

- Cette dissociation a conduit les auteurs à tenter de trouver une corrélation entre ces deux tests et le taux de huit facteurs de la coagulation : ils en concluent que si l'allongement du temps de coagulation en tube de verre reflète bien une hypocoagulabilité biologique, un raccourcissement du temps de coagulation en tube siliconé est bien le témoin d'une hypercoagulabilité biologique définie ici par une augmentation du taux des facteurs de la coagulation.

b)- Test de tolérance à l'héparine.

Dans la même étude, SANCHEZ AVALOS insiste sur l'intérêt du test de tolérance à l'héparine :

- 7 patients sur 31 avaient une tolérance à l'héparine augmentée, alors qu'elle était diminuée chez 13 autres patients. Surtout, pour les auteurs, il existe une corrélation entre le test de tolérance à l'héparine et la survenue d'accident thrombo-embolique.

- Parmi les 7 patients à tolérance à l'héparine augmentée, 3 ont eu des accidents thrombo-emboliques (2 autres accidents étant survenus chez 2 patients à

test de tolérance normale).

A l'inverse, aucun patient ayant eu une hémorragie n'avait de tolérance à l'héparine augmentée.

SANCHEZ AVALOS et coll. accordent donc une certaine valeur, au moins sur le plan statistique, au temps de coagulation en tube siliconé et au test de tolérance à l'héparine pour la mise en évidence d'une hypercoagulabilité dans certains myélomes.

c)- Temps de céphaline Kaolin ("Partial thromboplastin time" des Anglo-Saxons).

MOHLER (1967), dans un cas de myélome s'étant accompagné d'embolie pulmonaire, note un raccourcissement du temps de céphaline Kaolin par rapport au témoin.

d)- Dans le même ordre d'idée, d'une appréciation globale de la coagulation, nous ne ferons que rappeler le cas de GLUECK et coll. qui avait une extraordinaire résistance à l'héparine.

Enfin, dans le cas de Madame C..., il faut noter :

- le rebond de l'hypercoagulabilité après arrêt de l'héparine particulièrement frappant malgré l'association d'antivitamine K ;

- la résistance aux antivitamines K.

e)- En conclusion :

Si les tests globaux (temps de coagulation en tube siliconé, test de tolérance à l'héparine, temps de céphaline-Kaolin) sont peu fiables en pratique courante pour détecter une hypercoagulabilité, leur perturbation dans le sens d'une hypercoagulabilité doit donner l'éveil.

Ils ont de toute façon une grande importance théorique, car cette tendance à l'hypercoagulabilité ainsi détectée signifie qu'il existe une activation des facteurs de la coagulation, en d'autres termes

que le processus de la coagulation est déjà enclenché (SIZE, 1962 ; RABY, 1970) et n'est contrebalancé que par des moyens de défense de l'organisme contre une coagulation pathologique : clearance des facteurs activés, système des antithrombines, fibrinolyse.

Nous terminerons cette revue des tests globaux en remarquant que nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude systématique du thrombo-élastogramme dans le myélome vu sous l'angle d'une recherche d'un état d'hypercoagulabilité.

2)- L'étude analytique des différents facteurs de la coagulation,

dans le myélome, permet de recueillir des données intéressantes :

a)- Avant tout, l'augmentation du fibrinogène retrouvée dans de nombreuses publications :

SANCHEZ-AVALOS (1969) et coll. trouvent une augmentation statistiquement significative du taux du fibrinogène dans 21 cas de myélomes étudiés. Ils établissent une relation proportionnelle entre le taux du fibrinogène et l'infiltration plasmocytaire, le taux des gamma-globulines et le taux de la protéinurie de Bence-Jones.

CATOVSKY (1970), dans un cas de myélome avec accident thrombo-embolique, note un fibrinogène à 847 mg/100 ml.

Cette augmentation du taux de fibrinogène est retrouvée dans les études systématiques de la coagulation dans le myélome :

- VIALA et coll. (1963) notent que, sur 34 cas de myélome :

11 fois la fibrinémie était supérieure à 5 g/l,
21 fois comprise entre 2 et 5 g/l,
et 2 fois seulement inférieure à 2 g/l.

Pour ces auteurs, cette hyperfibrinémie traduit probablement la sollicitation du système réticulaire et doit se rapprocher dans sa pathogénie de celle que l'on observe au début des cirrhoses.

Contrairement à SANCHEZ-AVALOS et coll., ils ne notent pas de corrélation avec l'importance de la dysglobulinémie.

- NILEHN et NILSSON (1966) trouvent une augmentation du fibrinogène dans 28 cas sur 39 cas de myélome IgG.

Par contre, en ce qui concerne les myélomes IgA, sur 13 cas :

- 9 avaient un taux de fibrinogène normal,
- 1 seul avait un taux élevé,
- 3 avaient un taux bas.

Dans le myélome à chaînes légères, sur 6 cas :

- 4 avaient un taux élevé de fibrinogène et
- 2 cas un taux normal.

Pour les auteurs, l'augmentation du fibrinogène est commune dans le myélome, plus particulièrement les IgG et peut-être les myélomes à chaînes légères.

- Ces résultats doivent être discutés car le taux du fibrinogène peut être difficile à apprécier dans les dysglobulinémies en raison des liaisons fibrinogène - paraprotéine : ainsi les mesures par pesée de la fibrine après coagulation par la thrombine surestiment la vraie valeur du taux de fibrinogène.

SANCHEZ-AVALOS démontre cette liaison fibrinogène paraprotéine de la façon suivante :

• Quand le fibrinogène est coagulé par la thrombine en présence d'IgG d'un myélome, un lien étroit entre les deux protéines est formé, résistant à un lavage vigoureux par solution salée pendant 18 h. Quand un tel caillot est dissous dans une solution et que cette solution est examinée en électrophorèse en

gel d'acrylamide, une bande particulière ayant la mobilité des IgG est observée.

- RECOEGZI (1968) étudie l'affinité de différentes protéines plasmatiques pour la fibrine en utilisant des techniques radio-actives ; il note que l'affinité est grande pour les IgG, les IgA et les IgM ainsi que pour les chaînes légères.

- Une méthode permettrait de diminuer cette cause d'erreur (JACOBSSON, 1955) : la mesure du fibrinogène, non par pesée mais par photométrie en lumière ultra-violette, le spectre d'absorption du fibrinogène et des autres protéines étant différente.

En définitive, s'il est prouvé qu'une hyperfibrinogénie prédispose aux thromboses (BRUGAROLAS, 1973), il reste à démontrer que l'augmentation du fibrinogène dans le myélome est réelle et non due à un artéfact.

L'origine de cette augmentation, si elle est réelle, reste inconnue.

b)- Facteur VIII

L'augmentation du taux du facteur VIII dans le myélome est retrouvée par de nombreux auteurs.

- SANCHEZ-AVALOS (1969) trouve, dans un cas de myélome, un facteur VIII à 330 % : il n'existe pas chez ce patient de tendance aux thromboses, mais il est intéressant de noter que ce même patient présente un taux de fibrinogène à 1.170 mg/100 ml et un "Partial thromboplastin time" (temps de céphaline Kaolin) à 30 s ($N 44,3 \pm 5$ s).

Dans un autre cas, le taux du facteur VIII est à 350 %, mais dans une série de 32 cas la moyenne des taux de facteur VIII n'a pas de différence significative avec les taux normaux.

- CATOVSKY (1970) trouve dans un cas de myélome multiple avec thrombose un facteur VIII à 520 % ; le fibrinogène était à 847 mg/100 ml.

- Des publications antérieures font état de cette augmentation du taux de facteur VIII :

. PITNEY et ELLIOTT (1960) notent une augmentation parallèle du taux du facteur VIII et des gamma-globulines chez certaines trisémies australiennes et dans les hyperglobulinémies d'étiologies variées, dont le myélome.

. PROPP et DYLONG (1965) sont les premiers auteurs à nettement insister sur l'augmentation de facteur VIII dans les myélomes.

. NILHEN et NILSSON (1966) notent que sur 62 myélomes multiples, le facteur VIII était élevé chez 24 patients, normal chez 23 patients et bas seulement chez 3 patients. Ils estiment que le taux du facteur VIII ne varie pas avec le type de myélome.

. SULTAN et coll. (1969), dans un cas de myélome avec ostéocondensation, trouvent un facteur VIII à 2170 % associé à un taux modérément élevé des facteurs du complexe prothrombique et de tous les autres facteurs de la coagulation ; chez ce même patient, les tests globaux de la coagulation sont raccourcis : temps de céphaline (témoin : 1 mn 15 s, malade 1 mn 10 s). Par ailleurs, il existait des anomalies majeures de l'hémostase primaires avec un allongement important du temps de saignement et une tendance clinique au saignement.

A propos de ce cas, F. JOSSO souligne que cette augmentation du facteur VIII n'est nullement propre au myélome et semble être une réponse du système réticulo-endothélial à divers états pathologiques.

. Ce sont WEISS et KOCHWA (1968) qui ont fait l'étude la plus complète du facteur VIII dans le myélome.

Il s'agit d'une étude du facteur VIII chez 29 myélomes, 6 macroglobulinémies et 61 sujets normaux.

Le facteur VIII fut trouvé augmenté fortement (280 %) dans 8 cas de myélome IgG sur 11.

Dans 3 cas, le taux du facteur VIII dépassait 400 %.

Par contre, le facteur VIII était normal dans 6 cas de myélome IgA sur 8.

Dans le myélome à chaîne légère (3 cas), le facteur VIII était augmenté 2 fois (400 et 260 %) : un cas avait une insuffisance rénale chronique qui, on le sait, augmente le taux du facteur VIII.

Ce travail confirme donc l'augmentation du facteur VIII dans le myélome multiple.

- De nombreux essais de corrélation ont été tentés :

- . Il n'existe pas de corrélation avec des complications thrombo-emboliques.

- . Il existe une nette différence entre les myélomes IgG et les IgA, contrairement à ce qu'avaient rapporté NILEHN et coll. (1966). Selon GLUECK et HONG (1965), cette différence pourrait être rapportée à l'effet inhibiteur des IgA sur l'activité VIII.

- . Il n'existe pas de corrélation avec le groupe G_m , le sous-type de la chaîne lourde, la concentration de l'immunoglobuline pathologique, le profil électrophorétique.

- . Il n'existe pas de corrélation avec le fibrinogène, contrairement à ce qu'avait rapporté EGEBERG (1962 c).

- . Il n'existe pas de corrélation avec la numération des plaquettes et le pourcentage de cellules plasmocytaires dans la moelle.

- . On ne peut attribuer cette augmentation à une liaison du facteur VIII actif et de la protéine M ou à une activation du facteur VIII par la protéine M.

• Enfin, la thérapeutique, en même temps qu'elle abaisse le taux de la protéine M, abaisse également le taux du facteur VIII.

Aucun lien spécifique n'a donc été trouvé entre myélome et augmentation du facteur VIII.

Les diverses hypothèses émises : synthèse du facteur VIII par les plasmocytes, influence de la protéine M sur le transport, la durée de vie, l'activité ou la synthèse du facteur VIII n'ont reçu aucune confirmation. Il semble plutôt qu'il faille rapprocher cette augmentation du facteur VIII dans les myélomes de celle observée dans :

- d'autres affections malignes (AMUNDSEN et coll., 1963),
- au cours de la grossesse (STRAUSS, 1963),
- après un traumatisme, une intervention (DAVIDSON, 1963),
- dans les hyperthyroïdies (SIMONE, 1965).

Cette élévation du facteur VIII semble donc bien être une réaction non spécifique à divers processus pathologiques.

En conclusion de cette revue sur le facteur VIII dans le myélome, nous dirons que l'augmentation du facteur VIII dans le myélome est d'observation commune, surtout dans les IgG ; l'explication en est inconnue ; il ne s'agit d'un phénomène propre au myélome, mais au contraire d'une réponse non spécifique du système réticulo-endothélial à diverses agressions.

Alors que, dans certains cas pathologiques, l'augmentation du facteur VIII était rendue responsable d'hypercoagulabilité, rien de semblable n'a été démontré dans le myélome ; ceci est probablement dû à la complexité des troubles de la coagulation dans le myélome : l'hypercoagulabilité n'y est souvent que potentielle selon la définition qu'en a donnée RABY

(1970), masquée par des troubles de l'hémostase, en particulier de l'hémostase primaire, favorisant le saignement : l'observation déjà citée de C. SULTAN avec un contraste entre l'étude de la coagulation nettement en faveur d'une hypercoagulabilité et des troubles de l'hémostase primaire favorisant le saignement est particulièrement révélatrice à cet égard.

c)- En dehors du fibrinogène et du facteur VIII

L'étude des autres facteurs de la coagulation dans le myélome n'apporte pas d'argument en faveur de l'existence d'une hypercoagulabilité, bien qu'une publication (PERKINS, 1970) fasse état de l'augmentation du facteur V dans quatre cas de myélome, du facteur VII dans 2 cas, des facteurs XI et XII dans un cas chacun.

Nous étudierons maintenant les troubles des inhibiteurs de la coagulation au cours du myélome susceptibles d'être en rapport avec des accidents thromboemboliques :

3)- Inhibiteurs de la coagulation et état d'hypercoagulabilité.

Une observation est, à cet égard, privilégiée : celle de GUECK et coll. (1972), dont nous avons rapporté l'histoire dans la revue de la littérature. Nous nous intéresserons ici aux perturbations de la coagulation retrouvées chez ce patient atteint de myélome IgG et ayant présenté des accidents thromboemboliques artério-veineux multiples :

- le temps de coagulation, le temps de Quick, le "Partial thrombo platin time", les facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XII sont normaux.

Par contre, il existe trois ordres d'anomalies :

- une anomalie des fonctions plaquettaires : alors que leur nombre est normal (22.000), le temps de saignement, méthode d'Ivy, est légèrement prolongé et la consommation de prothrombine est anormale

(17 sec., contrôle 25 s.). La rétraction du caillot est perturbée et les plaquettes du patient ne sécrètent pas de F3 ; la protéine myélomateuse de ce patient (IgG K cristallisable) a un effet inhibiteur marqué sur l'agrégation plaquettaire.

- une anomalie de la polymérisation du fibrinogène inhibée par la protéine myélomateuse ;

- surtout, il existe une profonde résistance à l'héparine : à deux reprises, des doses de 100 U/kg d'héparine n'entraînent que de très légères modifications du temps de coagulation, du temps de céphaline Kaolin et du temps de thrombine à la 30e et 60e minute.

Les auteurs ont particulièrement étudié cette résistance à l'héparine :

- L'activité de la lipoprotéine lipase post-héparine, de la monoglycéride hydrolase, est diminuée ; les triglycérides étaient élevées à plusieurs reprises entre 6 et 10 g/l.

- L'activation par l'héparine de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux du rat est inhibée par incubation de l'héparine en présence de la protéine myélomateuse du patient alors que les globulines IgA et IgM du patient et les immunoglobulines de personnes normales n'ont pas cet effet inhibiteur.

- La liaison de l'héparine et de la protéine myélomateuse est démontrée à l'aide d'héparine tritiée, la liaison se faisant sur le fragment Fab.

Les auteurs démontrent ainsi que la protéine myélomateuse du patient a un effet anticorps-anti-héparine, fait particulièrement intéressant chez un sujet ayant des thromboses artério-veineuses multiples. Bien que le rôle physiologique de l'héparine reste obscur, cette observation exemplaire demeure d'autant plus frappante que s'associaient des troubles de l'hémostase primaire et de la polymérisation du fibrinogène.

4)- Troubles des inhibiteurs de la fibrinolyse.

a)- Nous avons vu dans la pathogénie des accidents thrombo-emboliques que certains auteurs (NILSSON, 1961 ; BRACKMAN, 1970) avaient remarqué une augmentation des inhibiteurs de la fibrinolyse au cours d'état thrombophilique.

. MOHLER (1967), dans le cas que nous connaissons déjà, de myélome avec embolie pulmonaire, note une élévation de l'inhibiteur de l'activateur tissulaire de la fibrinolyse alors qu'une inhibition anormale de l'urokinase et de la plasmine n'est pas retrouvée. MOHLER, dans le même article, rapporte également une inhibition élevée de l'activateur tissulaire de la fibrinolyse chez deux autres patients, mais sans corrélation avec un accident thrombo-embolique.

L'augmentation de ce type d'inhibition a été retrouvée par d'autres auteurs dans le myélome :

. NILEHN et NILSSON (1966) trouvent que, dans 7 cas sur 54 myélomes, les inhibiteurs de l'urokinase ou de la streptokinase, sont augmentés. Ainsi donc, il est possible que l'inhibition accrue des activateurs de la fibrinolyse favorisent l'apparition de thromboses dans le myélome, mais les rapports de cette inhibition avec les myélomes ne sont pas bien définis (rappelons que, dans les cancers disséminés, SOONG et MILLER (1970) ont également trouvé une inhibition accrue de l'urokinase); d'autre part, ce type d'inhibition favorise-t-il vraiment les thromboses ?

Malgré l'abondante littérature à ce sujet (NILSSON et coll., 1961 ; BRACKMAN et coll., 1961 ; NILSSON , 1967 ; BENNETT, 1970 ; ASTRUP et BRACKMAN, 1970), il est difficile de se faire une idée.

b)- Toujours dans le domaine des inhibiteurs de la fibrinolyse concernant cette fois-ci les antiplasmines, SANCHEZ-AVALOS et coll. (1969) notent que le taux moyen des antiplasmines de 20 myé-

lomateux est significativement abaissé. Les auteurs en font un test d'hypercoagulabilité. Dans la même étude, par la méthode de Fernley, ils détectent une fibrinolyse discrète dans 30 % des cas de myélomes étudiés.

Il peut paraître paradoxal que l'on fasse d'une diminution de l'activité antiplasminique un test d'hypercoagulabilité.

. NAEYE (1961) a publié 2 cas de thromboses artérielles et veineuses associées au contraire à une augmentation des antiplasmines, ce qui paraît plus logique. Cette augmentation des antiplasmines entraîne une diminution de l'activité plasminique et donc de la fibrinolyse, laissant au processus thrombotique la latitude de se développer.

A l'inverse, nous avons vu que MORIAU (1970) décrivait dans les états thrombophiliques, à côté d'une élévation des activités antiplasminiques, plasmatique ou plaquettaire, une diminution de cette même activité dans le plasma, particulièrement dans les états thrombophiliques avancés. Rappelons que l'explication donnée à cette réduction est la suivante : les antiplasmines se fixeraient sur les dépôts de fibrine d'une part, et d'autre part seraient neutralisées ou consommées par la plasmine produite en réaction à une coagulation intravasculaire disséminée.

Ainsi donc, cette diminution des antiplasmines ne serait qu'un élément d'un trouble complexe de la coagulation aboutissant à une coagulation intravasculaire disséminée que SANCHEZ-AVALOS et coll. (1969) estiment être présente à l'état chronique dans les myélomes ; l'existence d'une fibrinolyse discrète dans les myélomes est un argument supplémentaire en faveur de cette conception.

5) - Cette coagulation intra-
vasculaire sous une forme disséminée et chronique
ne reste, dans le myélome, qu'une hypothèse que nous

discuterons ultérieurement. Rappelons ici à ce sujet l'observation déjà citée de PRESTON et WARD (1972) : myélome IgG K découvert à l'occasion d'une insuffisance rénale aiguë avec, à la biopsie rénale, des dépôts de fibrine qui seraient en rapport avec une coagulation intravasculaire affirmée sur les arguments suivants :

- augmentation du taux des produits de dégradation de la fibrine : 320 µg/ml (normale 0,10 µg/ml) ;

- temps de lyse du caillot des englobulines allongé : 250 mn (normal 60 à 150 mn) alors que le plasminogène est normal : 3,2 U/ml (normal : 1,5 à 4 U/ml).

Nous rapprocherons de cette observation les coagulations intravasculaires disséminées rencontrées dans les cancers disséminés (BOULARD et coll., 1971).

6)- Conclusion

Il existe dans certains myélomes des perturbations de la coagulation qui prédisposeraient aux thromboses :

- raccourcissement des tests globaux de la coagulation,

- augmentation du taux du fibrinogène, du facteur VIII,

- activité antihéparine de certaines protéines myéломateuses,

- troubles de la fibrinolyse :

- élévation des inhibiteurs de l'activation tissulaire de la fibrinolyse,

- dépression des antiplasmines à intégrer, associée à l'existence d'une fibrinolyse discrète dans le cadre d'une :

- coagulation intra-vasculaire disséminée chronique.

Dans le myélome, ces indices d'hypercoagulabilité sont loin d'être obligatoirement en corrélation avec les accidents thrombo-emboliques : il faut en effet les replacer dans le cadre d'une étude d'ensemble de l'hémostase car ils s'intriquent à des anomalies favorisant au contraire les hémorragies. Ils n'en sont pas moins précieux pour tenter de comprendre les cas de myélomes avec accidents thrombo-emboliques.

Nous allons maintenant tenter de préciser les rapports entre certaines particularités biologiques du myélome et l'état d'hypercoagulabilité.

B)- PARTICULARITES BIOLOGIQUES DU MYELOME ET ETAT D'HYPERCOAGULABILITE

1)- Accidents thrombo-emboliques et cryoglobulines.

Nous avons vu que 2 observations font état d'accidents thrombo-emboliques multiples ou de thromboses rétiniennes au cours de myélome avec cryoglobulines (WINTROBE, 1933 ; CUGGUDA, 1952).

Les cryoglobulines favorisent-elles ce type d'accident ?

. OSSERMAN (1968) cite, parmi les complications des cryoglobulines, les occlusions vasculaires et la gangrène distale.

. BROUET et coll. (1972) notent que c'est dans les plus anciennes observations de la littérature qu'est mentionnée la possibilité d'obstructions des gros troncs artériels, ces accidents étant plus rares actuellement en raison d'un diagnostic plus précoce. Ils signalent une observation d'infarctus mésentérique avec dépôt intra-vasculaire de cryoglobulines IgG. Mais les artères ne sont pas seules touchées et

. VOLPÉ et coll. (1956) ont publié une observation de cryoglobulinémie essentielle ayant à la fois une tendance hémorragique et thrombosante avec

thrombophlébite et embolie pulmonaire. A l'autopsie, il existait une thrombose des veines du membre inférieur droit s'étendant jusqu'à la veine cave et aux veines rénales.

Le taux de cryoglobuline allait de 0,6 à 1,6 g/100 ml.

. HENSTELL H.H., dans une série de publications allant de 1956 à 1961, regroupe un certain nombre d'observations et émet une hypothèse :

- Au cours d'un myélome multiple aux tendances hémorragiques, il montre qu'il existe une cryoglobuline mixte complexant le fibrinogène, les facteurs II et V (HENSTELL, 1957).

- En 1958, il publie 2 observations de macroglobulinémie sans cryoglobuline avec une double tendance hémorragique et thrombotique (thrombose de la veine cave inférieure et de la veine iliaque commune gauche dans un cas, infarctus splénique et infarctus du myocarde dans l'autre cas). Il montre, là encore, que ces macroglobulines complexent des facteurs de la coagulation (II, V).

- En 1959, il note que les complexes immunoglobulines - facteurs de coagulation, peuvent être à l'origine de thromboses quand ils sont précipités, et insiste sur le rôle des cryoglobulines complexant les facteurs I, II, V, VIII et peut-être le facteur contact : précipités dans les petits vaisseaux par le froid, elles peuvent être à l'origine d'accidents à la fois hémorragiques et thrombotiques.

- En 1961, il estime la fréquence des hémorragies dans les dysglobulinémies de 63 à 94 %, et celle des associations hémorragies - thromboses de 3 à 21 %. Il regroupe ces deux types d'accidents sous la dénomination "diathèse thrombo-hémorragique hyperglobulinémique".

. Sur ces bases, DOMZ et coll. (1957), FOLEY et coll. (1961) ont traité les complications des cryoglobulines (gangrène distale, ulcère chronique)

par les anticoagulants avec de très bons résultats, bien que le taux des cryoglobulines n'ait pas baissé.

• Mais l'hypothèse de HENSTELL - existence de complexes globulines et particulièrement cryoglobulines - facteurs de coagulation susceptibles de précipiter et d'entraîner des accidents à la fois thrombotiques et hémorragiques - est discutée :

MENACHE (1960-1962) n'a pu démontrer la formation de complexes globulines - facteur de coagulation en dehors du fibrinogène.

En définitive, un certain nombre d'observations associent cryoglobulinémie essentielle ou au cours d'autres dysglobulinémies à des accidents thrombo-emboliques artériels mais aussi veineux, associés fréquemment d'ailleurs à des accidents hémorragiques : la simple précipitation au froid de ces cryoglobulines dans les vaisseaux superficiels n'explique pas tout (REVOL, 1968). Le mécanisme de ces thromboses reste obscur : l'hypothèse de HENSTELL n'a pas été confirmée.

2) - Amylose et thrombose.

• CATOVSKY et coll. sont les premiers à remarquer l'association possible, au cours du myélome, d'amylose et de thromboses :

- Trois de leurs 14 cas de myélome avec thrombose présentaient cette association.

- Tous les trois avaient un syndrome néphrotique.

L'amylose a été affirmée par biopsie rénale ou rectale.

L'un (cas N° 3) était un homme de 76 ans, ayant un myélome IgG K découvert à l'occasion d'embolies pulmonaires répétées ; il existait une thrombose de la veine rénale gauche.

Le deuxième cas (cas N° 4) était une femme de 52 ans ayant un myélome IgG L. Décès par embolie pulmonaire précédée de thromboses artérielles et veineuses 6 mois après le diagnostic de myélome.

Le troisième cas (cas N° 12) était un homme de 70 ans, ayant un myélome IgG L. Décès par défaillance rénale 4 mois après le diagnostic. Il existait des thromboses des veines surrénales et vésicales, des embolies pulmonaires.

. Rappelons que CUGUDDA (1952) avait déjà noté l'existence d'une amylose diffuse chez une patiente ayant un myélome avec cryoglobulinémie et accidents thrombo-emboliques multiples.

. Il faut rapprocher ces faits des cas de thromboses rencontrés dans l'amylose primitive dont la parenté avec le myélome dans le cadre des "dys-crasies plasmocytaires" est de plus en plus soulignée (OSSERMAN, 1968 ; GLENNER, 1973).

- Essentiellement thromboses rénales et l'association amylose rénale - thrombose des veines rénales et syndrome néphrotique est souvent rencontrée dans la littérature (HARRISON, 1956 ; BARCLAY, 1960 ; FRAZER, 1961 ; BRANDT, 1968 ; BARTH, 1969), les relations syndrome néphrotique, thrombose des veines rénales n'étant d'ailleurs pas entièrement éclaircies (DUFFY, 1973).

- Mais il existe aussi des thromboses viscérales d'autres territoires : veines porte, splénique, mésentérique supérieure.

. Une coagulation intra-vasculaire disséminée a été décrite en association avec une amylose primitive.

- BOWIE (1969) est le premier à le rapporter; chez un patient ayant une amylose systémique primitive, il trouve des signes biologiques de coagulation intra-vasculaire :

- fibrinogène nettement abaissé,
- abaissement modéré de plusieurs facteurs de la coagulation,
- présence de produits de dégradation de la fibrine.

Le traitement par l'héparine entraîne une amélioration des troubles de la coagulation.

- PERLIN et coll. (1971) rapportent un cas de coagulation intra-vasculaire disséminée avec complication, à la fois hémorragique et thrombo-embolique, chez un patient ayant une amylose primitive : cette observation mérite d'être citée en détail :

Homme de 31 ans, dont la maladie commence par des hémorragies digestives ; à la laparotomie, il existe des hémorragies sous-séreuses des parois intestinales et du mésentère. L'immuno-électrophorèse montre une augmentation des IgA et une diminution des IgG et des IgM. Dans la moelle, on note 10 à 15 % de plasmocytes, de morphologie normale. En cours d'évolution, de nombreuses anomalies biologiques sont notées :

1)- présence de schizocytes dans le sang périphérique ;

2)- troubles de la coagulation. Le thrombo-élastogramme montrait un raccourcissement de r et k allant de pair avec un temps de coagulation raccourci ;

Le test de génération de la thromboplastine est nettement plus rapide chez le patient que le témoin ;

les plaquettes sont normales, la plupart des facteurs de la coagulation ont des taux normaux.

Il existe une fibrinolyse avec abaissement du fibrinogène, du plasminogène et détectée par une lyse plus rapide du caillot des englobulines et transitoirement du sang total.

L'inhibition des activateurs tissulaires et de l'urokinase est normale.

Par contre, on note une dépression des anti-plasmines.

Dans l'ensemble, il existe des troubles de la coagulation témoignant à la fois d'une hypercoagulabilité et d'une fibrinolyse.

Le patient meurt dans un tableau associant hémorragies digestives, insuffisance cardiaque et rénale.

L'autopsie fournit des renseignements intéressants :

- . Hémorragies sous-séreuses multiples, mais aussi :
 - thromboses auriculaires,
 - embolies pulmonaires multiples.
- . Une amylose diffuse est retrouvée : rate, coeur, surrénale, rein, foie, langue.
- . Il existe des thromboses organisées dans les artérioles rénales.

Cette observation appelle plusieurs commentaires :

. Cette amylose primitive diffuse avec augmentation des IgA et diminution des IgG et des IgM, plasmocytose modérée dans la moelle, entre parfaitement dans le cadre des "dyscrasies plasmocytaires d'Osserman".

. L'existence, chez un même patient, d'accidents hémorragiques et thrombo-emboliques majeurs fait soupçonner de graves perturbations de la coagulation. En fait, biologiquement, les troubles de l'hémostase restent discrets, témoignant d'une hypercoagulabilité et d'une fibrinolyse secondaire : un tel tableau évoque une coagulation intravasculaire disséminée : l'absence de thrombopénie et de diminution des facteurs de la coagulation n'est pas contre ce diagnostic. Elle se rencontre dans les formes chroniques. La preuve directe d'une coagulation intra-vasculaire est d'ailleurs apportée par l'autopsie : il existe des thromboses multiples dans les artérioles envahies par l'amylose, particulièrement

dans le rein.

Dernier argument enfin en faveur de la coagulation intra-vasculaire disséminée : la présence de globules rouges fragmentés qui est caractéristique d'une micro-angiopathie en rapport avec les dépôts de fibrine dans les artérioles (BULL, 1968).

. Citons enfin l'observation de DORRA et coll. (1972) qui associaient endocardite marastique, phlébite, amylose hépatique et cancer du rein.

. Trois possibilités permettent de relier amylose et thrombose :

- PUDLACK et coll. (1961) ont suggéré que la substance amyloïde pourrait, comme le collagène, entraîner une aggrégation plaquettaire et activer le facteur Hageman.

- Une microangiopathie amyloïde pourrait entraîner schizocytose, anémie hémolytique, et coagulation intra-vasculaire par libération de la thromboplastine globulaire à l'instar de ce qui se passe dans les micro-angiopathies des cancers disséminés (BOULARD, 1971).

- Une cardiopathie amyloïde pourrait enfin être à l'origine d'accidents thrombo-emboliques. Cette cardiopathie est relativement fréquente dans les myélomes avec amylose puisque BRANDT (1966), sur 42 cas d'amylose, trouve 10 cas de myélome : parmi ceux-ci, 9 patients avaient une localisation cardiaque de l'amylose, dont quatre avec insuffisance cardiaque clinique.

En conclusion :

. - Trois cas d'association myélome, amylose, thrombose ont été rapportés par CATOVSKY et coll., posant le problème des rapports entre amylose et thrombose.

- L'association amylose rénale et thrombose des

veines rénales est la plus connue dans la littérature.

- L'association amylose primitive et coagulation intra-vasculaire est la plus rare mais semble certaine.

Les liens entre ces diverses entités ne sont encore qu'hypothétiques :

- activation des facteurs contact et aggrégation plaquettaire par la substance amyloïde,

- libération des thromboplastines globulaires par les schizocytoses due à la microangiopathie amyloïde,

- cardiopathie amyloïde à l'origine d'une stase sanguine et donc de complications thrombo-emboliques.

Ces considérations ne doivent évidemment pas faire oublier que, au cours du myélome, l'amylose est plus souvent responsable d'accidents hémorragiques par inactivation du facteur X, mécanisme assez spécifique de l'amylose (LACKNER, 1973).

Un dernier point reste à préciser : la fréquence de l'amylose dans le myélome. Classiquement, elle se chiffre de 6 à 15 % (COHEN, 1967). LINAS et coll. (1973) pensent qu'une nouvelle étude avec population contrôlée est nécessaire : un certain nombre de cas d'amylose rapportés au myélome pouvant très bien être en fait en relation avec l'âge ; les principaux critères de l'amylose du myélome sont, d'après les auteurs, l'existence de la substance amyloïde dans la moelle et dans les cylindres retrouvés à l'examen histologique du tissu rénal.

3)- Hyperviscosité et accident thrombo-embolique.

. FRICK. (1955) a suggéré que l'hyperviscosité pouvait être à l'origine d'un syndrome associant hémorragie et thrombose vasculaire cérébrale au cours d'un myélome.

En fait, dans son cas, il ne s'agissait pas vraiment de thrombose ; les caillots trouvés dans l'artère artériel n'avaient pas de réseau de fibrine mais s'agissaient de concrétions de gélification ou paracoagulation.

. Nous avons cité un cas de la littérature d'association : hyperviscosité, insuffisance cardiaque et thrombo-phlébite dans un myélome (GOLF, 1972).

. En dehors du myélome, un certain nombre d'arguments seraient en faveur d'une relation entre hyperviscosité et thrombose :

- DURANDY et coll. (1973) estiment, dans un travail prospectif préliminaire sur 12 patients, qu'une hyperviscosité mesurée avant intervention est significativement associée au développement d'une thrombose veineuse post-opératoire.

- Ceci rejoint l'opinion de WELLS (1969) qui estime que l'hyperviscosité, facteur de stase, n'est en elle-même pas suffisante pour provoquer une thrombose veineuse, mais associée à d'autres facteurs de thrombose elle joue alors un rôle important.

. Nous ferons ici un bref rappel des facteurs d'hyperviscosité et de leur rapport avec la formation de thrombus.

a) - Les facteurs d'hyperviscosité :

Ils sont nombreux, complexes, réagissant les uns sur les autres.

. Ayant tout, l'hyperagrégation des érythrocytes mesurée par la vitesse de sédimentation. Cette hyperagrégation est elle-même en rapport avec :

- le taux du fibrinogène qui forme des ponts entre les globules rouges (WELLS, 1969) ;

- les différentes protéines plasmatiques agissant en fonction de leur concentration et de leur poids moléculaire : elles sont à l'origine des rou-

leaux érythrocytaires ;

- l'action des protéines plasmatiques est elle-même exaltée par le fibrinogène (MERRILL, 1963).

. L'augmentation de l'hématocrite.

. L'augmentation de la rigidité des globules rouges provenant de l'hypoxie par stase capillaire créant un véritable cercle vicieux.

. La diminution de la vitesse circulatoire (DINTENFASS, 1964), ceci étant en rapport avec le caractère thixotropique du sang, liquide non newtonien (DINTENFASS, 1966). Un nouveau cercle vicieux : hyperviscosité $\rightarrow$ diminution de la vitesse circulatoire $\rightarrow$ hyperviscosité peut ainsi être créé.

. Enfin, les caractéristiques des vaisseaux.

b)- Ces différents facteurs sont en relation étroite avec la formation des thrombus (DINTENFASS, 1965).

. FAHRACUS, en 1921, établissait déjà un rapport entre augmentation de la vitesse de sédimentation et formation de thrombus.

. Pour ZILLIACUS (1950), l'aggrégation érythrocytaire pourrait constituer la première étape d'une thrombose ; elle peut obstruer les artérioles (DINTENFASS, 1965) ; elle diminue vitesse circulatoire et débit cardiaque (DINTENFASS, 1965).

. Et c'est surtout par diminution de la vitesse circulatoire que l'hyperviscosité est susceptible d'entraîner des thromboses :

- par la stase provoquée,

- par l'hypoxie provoquée entraînant des modifications ischémiques des parois des vaisseaux, des modifications de leur visco-élasticité, la circulation de laminaire devient turbulente, favorisant la coagulation intra-vasculaire.

. Pour DOPLEY (1971), la relation entre hyper-

viscosité et formation de thrombus s'effectue par l'intermédiaire du fibrinogène : une couche plurimoléculaire de fibrinogène associé à d'autres protéines plasmatiques se dépose sur les parois du vaisseau d'où obstruction du vaisseau affecté, formation de nouvelles couches de fibrinogène, aboutissant à la thrombose.

. Dernière hypothèse reliant hyperviscosité et thrombose : l'hyperviscosité peut entraîner une hémodilution qui, pour WALSH (1972), active la coagulation.

Ainsi donc, les rapports entre viscosité et formation de thromboses sont étroits et complexes :

DINTENFASS (1965) pense qu'il est possible de détecter les premiers stades de la thrombose par mesure de la viscosité sanguine.

EISENBERG (1966) trouve que la viscosité sanguine est significativement augmentée au cours des infarctus cérébraux récents, mais il reste prudent quant à l'interprétation de ce fait (cause ou conséquence de la thrombose cérébrale ?)

Pour GUEST (1965), cependant, il ne peut s'agir d'un test diagnostique : la viscosité sanguine ne pouvant être aisément mesurée et la viscosité in vitro ne reflétant pas obligatoirement la viscosité in vivo.

c)- Inversement, il est bien connu que l'hyperviscosité s'associe souvent à des phénomènes hémorragiques.

Une des hypothèses explicatives (GUEST, 1965) étant que l'hypoxie locale provoquée par les troubles de la micro-circulation crée les conditions d'une fibrinolyse locale susceptible de faire basculer l'équilibre de l'hémostase dans le sens de l'hypo-coagulabilité.

Ainsi donc, l'hyperviscosité peut-elle être à

la fois à l'origine de thrombose et d'hémorragie, association d'ailleurs caractéristique des coagulations intra-vasculaires disséminées (RABY, 1970) qu'elle semble pouvoir déterminer par des troubles complexes de la micro-circulation.

d)- En ce qui concerne le myélome,

l'hyperviscosité y est très souvent associée à des hémorragies (FABRY, 1966 ; KOPP, 1967 ; MILLIGS, 1968 ; DINE, 1972 ; PRUZANSKI, 1972). Nous avons déjà vu que leur pathologie n'est pas bien connue, mais en tout état de cause, l'hyperviscosité ne constitue pas une explication satisfaisante des accidents thrombo-emboliques dans le myélome, sauf peut-être comme dans le cas de MLLF (1972), par l'intermédiaire d'une insuffisance cardiaque.

Après avoir étudié les troubles de l'hémostase prédisposant aux thromboses dans le myélome, les particularités du myélome susceptibles de favoriser les thromboses, nous aborderons maintenant un domaine purement hypothétique, basé sur les études précédentes, mais qu'aucun fait certain ne vient confirmer directement : ce sont les théories d'ensemble rendant compte à la fois de la tendance au saignement de la plupart des cas, de la tendance aux thromboses de certains cas de myélome.

c)- CONCEPTIONS THEORIQUES D'ENSEMBLE

Deux théories peuvent être proposées, l'une mettant l'accent sur le plasmocyte en tant que cellule maligne, l'autre faisant appel aux effets des protéines pathologiques sur les mécanismes de la coagulation.

1)- Libération de thromboplastines

La première théorie est exposée par SANCHEZ-AVALOS et coll. (1966). Elle rapproche les thromboses du myélome de celles que l'on observe au cours

des maladies malignes en général.

. Les cellules tumorales produisent des thrombo-plastines entraînant l'utilisation accélérée des facteurs de la coagulation : véritable coagulation intra-vasculaire évoluant sur le mode chronique, entraînant une consommation accrue des facteurs de la coagulation.

Par compensation, il y aurait surproduction de ces facteurs et en définitive la "balance hémostatique" resterait en équilibre, mais cet équilibre se fait sur un mode précaire facilement perturbé.

Localement, l'activation des facteurs est à l'origine de la formation de thrombus.

Disséminée, cette activation aboutit à une coagulation intra-vasculaire disséminée avec coagulopathie de consommation importante et fibrinolyse secondaire entraînant des accidents hémorragiques ; l'une ou l'autre tendance peut prédominer.

Cette théorie a le mérite de concilier tendances hémorragique et thrombosante que l'on a déjà observées chez un même malade (SANCHEZ-AVALOS, 1969 ; HENSTELL, 1961), ce qui est la meilleure preuve de sa valeur. Elle reste encore pour le moment purement hypothétique, cette substance thromboplastique n'ayant pas été isolée dans le myélome.

2)- Globulines pathologiques et activation de la coagulation.

La deuxième théorie étudie les rapports de la globuline pathologique et des mécanismes de l'hémostase. Ces rapports ont le plus souvent été décrits dans le sens de l'hypo-coagulabilité, nous n'y reviendrons pas ; mais on peut supposer que, paradoxalement, les protéines pathologiques ont un effet activateur sur les processus de l'hémostase.

. JOSSP (in SULTAN et coll., 1969) soulève cette hypothèse pour expliquer le raccourcissement des tests globaux de la coagulation dans un myélome.

• MÈNACHÈ (1960) a démontré cet effet activateur sur la coagulation dans la macroglobulinémie de Waldenström.

• Rappelons l'hypothèse de HENSTELL : les globulines pathologiques formeraient des complexes avec différents facteurs de la coagulation ; la précipitation de ces complexes, dans certaines circonstances (cryoglobuline), peut entraîner thromboses et hémorragies.

• Expérimentalement, des globulines dénaturées par la chaleur (CAEN, 1970), des complexes antigènes-anticorps, des IgG précipités ou des agrégats d'IgG entraînent une contraction des plaquettes et une libération des produits intra-plaquettaires (MUSTARD et coll., 1967, cités par ZUCKER, 1969).

D)- CONCLUSION

De cette étude des différents facteurs susceptibles d'expliquer la survenue d'accidents thrombo-emboliques dans le myélome, il ressort qu'il n'existe pas de mécanisme univoque.

On peut classer ces différents facteurs selon qu'ils sont plus ou moins spécifiques du myélome :

• augmentation du fibrinogène, du facteur VIII, mécanismes non spécifiques, probablement réponse de l'organisme à différentes agressions ;

• libération de thromboplastine par les cellules malignes, mécanisme partagé avec tous les cancers qui déclencherait une série de réactions en chaînes aboutissant à un nouvel équilibre :

- coagulation intra-vasculaire disséminée,
- consommation accrue des facteurs de coagulation,
- synthèse accrue de ces facteurs,
- fibrinolyse secondaire,

- taux variable des antifibrinolytiques :

augmentation des antiactivateurs de la
fibrinolyse (?),
diminution des antiplasmines (?)

Ce nouvel équilibre se compliquerait facilement
d'hémorragies et/ou de thromboses.

• On se rapproche du myélome avec :

- les thromboses compliquant les amyloses,
les cryoglobulinémies et peut-être les hyperviscosités.

• Enfin, très particulière au myélome :

- l'activité anti-héparinique de la protéine
myéломateuse.

Nous pouvons conclure, avec MOHLER (1967)
à la complexité des troubles de l'hémostase dans le
myélome :

Le plus souvent, tendance à l'hypocoagulabilité,
parfois tendance à l'hypercoagulabilité avec possi-
bilité d'intrication des deux tendances, l'état clini-
que résultant de l'intégration de plusieurs facteurs
non seulement biologiques, mais aussi cliniques :
âge, autrement qu'on ne saurait négliger.

Chapitre VII

ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

PREDISPOSANT AUX THROMBOSES DANS LES CANCERS

On ne peut manquer de rapprocher les cas de thromboses au cours des myélomes de ceux bien connus observés dans les affections malignes.

On sait, depuis TROUSSEAU (1865), que les cancers prédisposent aux accidents thrombo-emboliques. Ces complications peuvent se voir dans tous les types de cancer, mais particulièrement dans le cancer du corps et de la queue du pancréas, du poumon, de l'estomac et des ovaires (MILLER et coll., 1967).

Des études systématiques de l'hémostase au cours des cancers (MILLER et coll., 1967 ; SQONG et MILLER, 1970 ; DAVIES et coll., 1969) ont montré que les anomalies étaient plus marquées qu'on ne le pensait.

A)- LES PLAQUETTES

1)- Leur nombre est augmenté dans les cancers de manière significative par rapport à des patients souffrant d'autres maladies que les cancers (DAVIES, 1969 ; LEVIN, 1964).

2)- L'étude des fonctions plaquettaires au cours des cancers donne des résultats variables :

.. Pour MOOLTEN (1949), l'adhésivité des plaquettes est augmentée.

. L'agrégation sous A.D.P. est souvent diminuée dans les cancers non traités (50 % des cas dans la série de 106 cas de DAVIES, 1969) ; mais il existe également une hyperagrégabilité (21 % des cas dans la même série).

. En utilisant le tube rotatif de Chandler permettant une approche plus physiologique de l'hémostase, DAVIES et coll. (1969) observent chez les cancéreux une agrégation plus rapide, ce qui, pour les auteurs, est un bon test d'hypercoagulabilité.

B)- MODIFICATIONS DE LA COAGULATION

1)- Tests globaux :

MILLER et coll. (1967), dans une étude portant sur 50 patients atteints de cancers de types variés avec métastases, notent :

- un temps de coagulation en tube siliconé significativement raccourci dans 25 cas sur 50 ;
- un temps de Howell significativement raccourci dans 15 cas sur 50 ;
- un temps de céphaline Kaolin raccourci dans 9 cas sur 50 ;
- le test de tolérance à l'héparine était en faveur d'un état d'hypercoagulabilité dans 11 cas sur 50 ;
- le test de génération de la thromboplastine était accéléré dans 21 cas sur 50.

2)- Facteurs de la coagulation et inhibiteurs de la coagulation :

Dans leur série, MILLER et coll. (1967) montrent que certains facteurs sont significativement augmentés : le fibrinogène, les facteurs V et VIII.

a)- Le fibrinogène :

- Augmentation très nette dans 28 cas sur 49 ;

ces mêmes patients avaient également une augmentation des facteurs II, V, VIII et X.

- Du fibrinogène, il faut rapprocher le cryofibrinogène et certaines observations lui imputent des accidents thrombo-emboliques au cours des cancers (KORST, 1955 ; KALBFLEISCH, 1960 ; MICHEL et coll., 1972).

b)- Le facteur V est augmenté dans 24 cas sur 50.

c)- Les anomalies les plus importantes ont été retrouvées avec le facteur VIII.

- Augmentation du facteur VIII dans 36 cas sur 50 : 9 patients avaient des taux 2 à 3 fois plus élevés que la normale ; un patient avait un taux dix fois plus élevé.

L'augmentation de ce facteur semble en relation étroite avec le temps de coagulation en tube siliconé, et l'accélération du test de génération de la thromboplastine. L'association à l'élévation d'autres facteurs est fréquente.

d)- Antithrombine III :

Elle n'était pas modifiée de manière significative dans la même série.

En définitive, MILLER et coll. dégagent la notion d'un état d'hypercoagulabilité net au cours des cancers, marqué par :

• un raccourcissement du temps de saignement, du temps de coagulation en tube siliconé, une augmentation de la tolérance à l'héparine, une accélération du test de génération de la thromboplastine, une élévation marquée des facteurs I, V et VIII.

Ils insistent bien sur la valeur statistique et non individuelle de ces tests qui, dans la série, n'étaient pas en corrélation avec des accidents thrombo-emboliques.

3)- Fibrinolyse et cancer :

SOONG et MILLER (1970) ont particulièrement étudié la fibrinolyse et ses inhibiteurs au cours des cancers :

- ils retrouvent des signes de fibrinolyse dans 9 cas sur 100 marqués par une lyse du caillot plasmatique, du caillot des englobulines et la présence de produits de dégradation de la fibrine ;

- les taux de plasminogène étaient normaux ;

- l'inhibiteur de l'urokinase était significativement élevé ;

- les taux d'antiplasmine étaient normaux ;
mais rappelons que, pour MORIAU (1970), l'augmentation des antiplasmines jouerait un rôle dans les thromboses des cancers.

C)- CONCEPTION D'ENSEMBLE

Les auteurs englobent tous les troubles de la coagulation au cours des cancers dans la conception déjà exposée dans les myélomes qui, ici, repose sur de solides arguments.

Les tumeurs sécrètent un matériel thromboplastique (O'MEARA, 1958 ; BOGGURT et coll., 1963 ; DEWEY et coll., 1963 ; FRANK et HOLYOKE, 1968), ce qui aurait pour résultat :

- Localement : la formation d'un réseau de fibrine péri-tumoral qui aiderait à la croissance de la tumeur ; l'effet d'inhibition de la croissance des tumeurs par les anticoagulants est particulièrement frappant à cet égard (FISHER et FISHER, 1961 ; MICHAELS, 1964 ; KUDRJASKOV et coll., 1969).

- A distance, l'induction d'une coagulation intra-vasculaire disséminée chronique avec :

- consommation accrue des facteurs de la coagulation et accroissement compensateur de la synthèse de ces facteurs ;

. fibrinolyse secondaire.

Ainsi s'établirait un nouvel équilibre, mais instable, qui pourrait basculer vers l'accident hémorragique si coagulopathie de consommation et fibrinolyse prédominent,

vers l'accident thrombo-embolique si l'état d'hypercoagulabilité prédomine, associé à d'autres facteurs (stase, lésion vasculaire).

Cette coagulation intra-vasculaire disséminée, pivot central des troubles de la coagulation dans les cancers, connue dans les cancers depuis les travaux de Mac KAY (1955), a été rapportée dans presque tous les cancers (CROWTHER et BATEMAN, 1972), particulièrement dans les cancers disséminés, muco-sécrétants, avec microangiopathie et anémie hémolytique (BOULARD et coll., 1971).

Nous voyons donc que de nombreux points rattachent les anomalies de l'hémostase prédisposant aux thromboses dans le myélome et les cancers en général.

Les principales différences étant :

- pour les cancers : les anomalies des plaquettes qui, dans le domaine de l'hypercoagulabilité, n'ont pas été décrites dans le myélome ;

- pour le myélome : les hypercoagulabilités attribuées à la globuline pathologique ; mais nous avons vu qu'elles ne reposaient que sur des bases fragiles en dehors de cas particuliers de la propriété anti-héparine de la protéine myéломateuse.

Par contre, dans certains myélomes et certains cancers, on retrouve le même état d'hypercoagulabilité reflété par les tests globaux, l'augmentation de certains facteurs : fibrinogène et facteur VIII, enfin par l'existence d'une coagulation intra-vasculaire disséminée qui autorise peut-être une même conception pathogénique, encore hypothétique pour le myélome, beaucoup plus assurée pour les autres cancers : la sécrétion d'un matériel thromboplastique par les cellules néoplasiques.

CONCLUSIONS

Les accidents thrombo-emboliques, au cours de l'évolution des myélomes multiples, sont relativement rares, et leur fréquence est évaluée à environ 3 % des cas.

Dans le domaine clinique et évolutif, les accidents thrombo-emboliques sont remarquables par plusieurs points :

- Ils peuvent être l'élément révélateur de la maladie.
- Ils peuvent se répéter et précéder la découverte du myélome de plusieurs mois.
- Ils peuvent s'associer aux accidents hémorragiques.

Leur responsabilité dans la mortalité du myélome peut être estimée à environ 3 % des cas.

Toutes les variétés de myélome et plus particulièrement les myélomes à IgG peuvent être associées à de telles manifestations.

Le mécanisme physio-pathologique des accidents thrombo-emboliques n'est pas univoque. En dehors du rôle de l'âge, de l'alitement, il est permis d'envisager l'intervention de différents éléments :

- l'augmentation non spécifique du fibrinogène et du facteur VIII ;

- la libération d'un matériel thromboplastique cellulaire entraînant une coagulation intra-vasculaire disséminée chronique, avec établissement d'un nouvel équilibre de coagulation facilement rompu dans le sens de l'hémorragie ou de la thrombose ;

- l'amylose,

- la présence de cryoglobuline,

- l'activité anticorps anti-héparine de l'immunoglobuline pathologique, qui retient particulièrement l'attention parce qu'elle représente dans ce domaine l'anomalie la plus spécifique de la dysglobulinémie.

Les accidents thrombo-emboliques, lors de myélome, prennent, dans le cadre des troubles de l'hémostase au cours de cette affection, une place limitée en regard des anomalies favorisant le saignement.

Les perturbations favorisant les thromboses au cours du myélome n'ont, pour la plupart, aucune spécificité ; elles peuvent être rapprochées de celles observées au cours des cancers et d'un certain nombre d'états pathologiques.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
R. MALLET

VU :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris-Sud,

J.P. ETIENNE

VU :

Le Président de
la thèse,

G. MANIGAND

T A B L E A U X

TABLEAU N° 1
(Observations de CATOUSKY et coll., 1970)

Obs. N°	Age et sexe	Type de complication thrombo-embolique	Chronologie par rapport au diagnostic de myélome	Par ^a - protéine	Atteinte osseuse
1	65 M	Thrombose de la veine fémorale commune	Signe révélateur	IgA L	Absente
2	54 M	Thromboses veineuses profondes multiples et embolie pulmonaire	Signe révélateur	IgA L	Absente
3	76 M	Infarctus pulmonaires à répétition. Thrombose de la veine rénale gauche.	Signe révélateur	IgG K	Absente
4	52 F	Occlusion de l'artère poplitée droite. Embolectomie. Décès par embolie pulmonaire.	2 mois après le diagnostic	IgG L	Présente
5	60 M	Thrombose bilatérale des veines profondes des mollets.	Signe révélateur	IgG K	Absente
6	56 M	Thromboses des veines profondes et infarctus pulmonaires à répétition	Signe révélateur	IgG L	présente
7	75 M	Thromboses artérielles des deux membres inférieurs. Décès par embolie pulmonaire	12 mois après le diagnostic	IgG L	Présente

8	64	M	Thrombose des veines profondes du membre inférieur droit. Décès par embolie pulmonaire massive.	2 sem. après	IgG K	Pas de radiographies
9	61	M	Thrombose des veines profondes du membre inférieur gauche. Décès par embolie pulmonaire.	4 sem. après 3 sem. après	IgG K	Présente
10	54	F	Mort subite par embolie pulmonaire.	4 sem. après	IgG L	Présente
11	36	F	Décès par embolie pulmonaire.	5 sem. après 3 ans et demi après	Protéine de Bence-Jones (type K)	Présente
12	70	F	Thromboses des veines surrénales, vésicales. Embolie pulmonaire. Décès par défaillance rénale.	4 mois après	IgG L	Absente
13	73	F	Thromboses des veines fémorales à répétition.	Signe révélateur	IgG L	Présente
14	61	M	Embolies pulmonaires multiples.	Signe révélateur	IgG K	Présente

TABLEAU 2

ETIOLOGIE DES THROMBOSES ARTERIELLES

- Athéro-sclérose.
- Thrombo-angiose.
- Artérites d'étiologie connue : syphilitique
tuberculeuse
bactérienne
virale
- Artériopathie associée aux maladies inflammatoires
et aux connectivites (d'après GODEAU et THIEBLOT,
1972) :
 - . Panartérite noueuse
 - . Maladie lupique
 - . Sclérodermie
 - . Polyarthrite rhumatoïde
 - . Maladie de Horton
 - . Artérite de Takayasu
 - . Maladie de Behcet
 - . Polychondrite atrophiante

TABEAU 3

ETIOLOGIE DES THROMBO-PHLEBITES
EN FONCTION DE LA TRIADE DE VIRCHOW

(D'après CRANLEY, 1971)

I- LESION ENDOTHELIALE :

- Infection sclérosante de varice.
- Produit irritant en injection intra-veineuse.
- Traumatismes divers :
 - . Ponction veineuse
 - . Effort violent (thrombose de la veine axillaire)
 - . Blessure
 - . Compression prolongée
- Ischémie.
- Infection locale (otomastoïdite, furoncle du nez).

II- HYPERCOAGULABILITE SANGUINE :

- Affections malignes :
 - . Tumeurs : estomac, pancréas, poumons.
 - . Hémopathies : polyglobulies, leucoses.
- Thrombo-angéite oblitérante.
- Prise de contraceptifs.
- Infections diverses dont :
 - . Typhoïde, grippe, pneumonie, tuberculose.
 - . Septicémie à Gram -.
- Maladies inflammatoires diverses dont maladie de Behcet.
- Hernie hiatale.
- Goutte, diabète, hyperlipémie.
- Période post-opératoire et post-partum.

III- STASE CIRCULATOIRE :

- Sujets âgés
 - Cardiopathie
 - Période post-opératoire
 - Position assise prolongée (transports)
 - Immobilisation prolongée :
 - Fracture en particulier des membres inférieurs sous plâtre.
 - Alitement prolongé.
 - Compression veineuse :
 - Tumeurs (pelvienne, médiastinale)
 - Utérus gravide.
 - Varices.
-

TABEAU 4

ETIOLOGIE DES COAGULATIONS
INTRA-VASCULAIRES DISSEMINÉES

(RABY, 1970)

- I- CHOCS : traumatiques, hémorragiques, septiques (purpura fulminans, septicémie à Gram -), anaphylactiques, des brûlés ...
- II- ETAT DE SOUFFRANCE du post-partum et du post-abortion : éclampsie, avortement septique, rétention du fœtus mort, décollement prématuré du placenta, embolie du liquide amniotique, môle hydatiforme.
- III- LES SYNDROMES HEMOLYTIQUES :
- Accidents transfusionnels par incompatibilité sanguine.
 - Hémoglobinopathie (thalassémie, drépanocytose).
 - Maladie de Minkowski-Chauffard.
 - Hémoglobinurie paroxystique (nocturne et à frigore).
 - Anémie hémolytique par auto-anticorps.
 - Bilieuse hémoglobinurique.
 - Favisme.
 - Hémolyse des by-pass.
 - Toxémie hémolytique (perfringens, staphylocoque, streptocoque).
 - Les syndromes mixtes hémolytique et thrombocytolytique (syndrome d'Evans, de Moschowitz).
- IV- LES SYNDROMES THROMBOCYTOLYTIQUES :
- Maladies infectieuses, virales (rougeole, rubéole, hépatite, mononucléose infectieuse).
 - Hyperactivité splénique (mélitococcie, parasitaire, réticulo-histiocytaire : Hodgkin, Gaucher).

- Immunologique : lupus, panartérite noueuse.
- Immunoallergique : pyramidon, quinine, sédormid, sulfamides.

Si la cytolyse est intense, ces affections quelle que soit l'étiologie, s'apparentent au purpura thrombocytopénique thrombotique de Moschowitz.

V- PANCREATITE AIGUE HEMORRAGIQUE.

VI- CANCERS ET HEMOPATHIES :

- Cancers du pancréas, estomac, poumons.
- Leucoses à monocytes.

VII- TRANSPLANTATION D'ORGANE.

VIII- INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE ET DECOMPENSATION AIGUE.

IX- INSUFFISANCE RENALE AIGUE DES GLOMERULONEPHRITES AIGUES, OLIGO-ANURIQUES.

X- MORSURE DE SERPENT.

TABLEAU 5

SUBSTANCES A EFFET THROMBOPLASTIQUE

(RABY, 1970)

- Hémolysat de globules rouges.
 - Staphylocoagulase (activité thrombino-mimétique).
 - Endotoxine des bactéries Gram -.
 - Substance à activité thromboplastique du placenta.
 - Complexes antigène - anticorps.
 - Thromboplastine tissulaire.
 - Facteurs plaquettaires.
-

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ABILDGAARD U., FAGERHOL M.K., EGEBERG O.-
Comparison of progressive antithrombin activity
and the concentrations of three thrombin
inhibitors in the human plasma.- Scand. J.
clin. Lab. Invest., 1970, 26 : 349.
- 2- ALEXANDER B.- Clotting factor VII (proconvertin) :
synonymy, properties, clinical and clinico-
laboratory aspects.- New Engl. J. Med., 1959,
260 : 1218.
- 3- AMUNDSEN M.A., SPITTELL J.A. Jr., THOMSON J.H.Jr.,
OWREN C.A.- Hypercoagulability associated with
the postoperative state. Evidence for elevated
levels of Antihemophilic globulin.- Ann. int.
Med., 1963, 58 : 608.
- 4- ASTRUP T., BRACKMAN P.- Selective inhibition of
tissue plasminogen activator in thrombotic
disease.- Abstract Volume of the XII Interna-
tional Congress of Hematology, 1970, Munich,
p. 173.
- 5- BARCLAY G.P.T., CAMERON M.D., LOUGITRIDGE L.W.-
Amyloid disease of the kidney and renal vein
thrombosis. The Quaterly Journal of Medicine,
1960, 29 : 137.
- 6- BARR J., DAWS A.- Obstruction of the superior
longitudinal sinus by plasmocytoma.- Brit. J.
Surg., 1956, 43 ; 372.
- 7- BARTH W.F., WILLERSON J.T., WALDMANN T.A.,
DECKER J.L.- Primary Amyloidosis. Clinical,

- immunochemical and immunoglobulin metabolism. Studies in fifteen patients.- Am. J. Med., 1969, 47 : 259.
- 8- BEAUMONT J.L., CHEVALIER H., LENEGRE J.- Studies on spontaneous variations in blood coagulability immediatly following infarction.- Amer. Heart. J., 1953, 45 : 756.
- 9- BEAUMONT J.L., LEMORT N.- Les immunoglobulines anti-héparine.- Nouv. Rev. franç. Hémat., 1973, 13 : 266.
- 10- BENNETT N.B.- Further studies on an inhibitor of plasminogen activation : release of inhibitor during coagulation and thrombus formation.- Thrombos Diathes. Haemorrh., 1970, 23 : 553.
- 11- BENNETT B., DOUGLAS A.S.- Blood coagulation mechanism.- Clinics in Haematology, 1973, 2 : 3.
- 12- BIGGS R.- Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Un vol., Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1972, 142.
- 13- BOGGURT W.A., O'BRIEN D.J., O'HEARA R.A.Q., THONES R.D.- The coagulative factors of normal human and human cancer tissue.- Irish J. Med. Sc., 1963, 447 : 131.
- 14- BOIFFIN A., VIGNALOU J.- La prévention des phlébotromboses chez les personnes âgées grabataires est-elle possible ? Rev. Prat. (Paris), 1973, 23 : 5453.
- 15- BOTTI R.E., RATNOFF O.D.- Studies on the pathogenesis of thrombosis : an experimental "hypercoagulable" state induced by the intravenous injection of ellagic acid;- J. Lab. Clin. Med., 1964, 64 ; 385.
- 16- BOUSSER J., BERNADOU A.- Les complications vasculaires des polyglobulies. A propos de 160 observations de polyglobulies.- Journées angéiologiques de langue française, 1968, p. 29. Ed. Expansion Scientifique, Paris 6°.

- 17- BOULARD C., FABRE J., BIERME R., PRIS J., GOLDBERGER E., DELSOL G.- Anémie hémolytique microangiopathique et coagulation intravasculaire disséminée au cours des cancers métastatiques.- La Presse Médicale, 1971, 79 : 1347.
- 18- BOWIE E.J., MALDONADO J.E., BROWN A.L., DIDISHEIM P., OWREN C.A.- Intravascular coagulation in systemic amyloidosis.- Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), 1969, XXVI (Suppl.) : 305.
- 19- BRACKMAN P., ALBRECHTSEN O.K., ASTRUP T.- A comparative study of coagulation and fibrinolysis in blood from normal men and women.- Brit. J. Haematol., 1966, 12 : 74.
- 20- BRANDT K., CATHCART E.S., COHEN A.S.- A clinical analysis of the course and prognosis of forty two patients with amyloidosis.- Amer. J. Med., 1968, 44 : 955.
- 21- BROUET J.C., CLAUVEL J.P., DANON F., KLEIN M., SELIGMANN M.- Etude clinique et biologique des cryoglobulinémies. In Actualités hématologiques, sixième série, Masson et Cie, Paris, 1972, 49.
- 22- BROUSTET P., BRICAUD H., BROUSTET J.P., LAPORTE G.- Embolie et infarctus pulmonaire des cardiaques.- Rev. Prat. (Paris), 1967, 17 : 4886.
- 23- BRUGAROLAS A., MINK I.B., ELIAS E.G., MITTELMAN A.- Correlation of hyperfibrinogenemia with major thromboembolism in patients with cancer.- Surg. Gynecol. Obstet., 1973, 136 : 75.
- 24- BULL B.S., RUBENBERG H.L., DACIE J.V., BRAIN M.C.- Microangiopathic hemolytic anemia : mechanism of real cell fragmentation. In vitro studies.- Brit. J. Haemat., 1968, 14 : 643.
- 25- BYGDEMAN S., ELIASHON R., JOHNSON S.R.- Relationship between post-operative changes in adenosine-diphosphate induced platelet adhesiveness and venous thrombosis.- Lancet, 1966, 1 : 1301.

- 26- CAEN J., LARRIEU H.J., SAMAMA M. - L'hémostase.
- Ed. L'Expansion scientifique, Paris 6^e, 1968.
- 27- CAEN J., JUSSO F., SULTAN Y., MEYER D., ALLAIN J.P.-
L'hémostase. Physiologie. Exploration fonction-
nelle.- Ed. L'Expansion scientifique française,
Paris, 6^e, 1970.
- 28- CAEN J.- Le temps de saignement.- La Nouvelle
Presse Médicale, 1972, 1 : 711.
- 29- CATOVSKY D., IKOKU N.B., PITNEY W.R., GALTON D.A.-
Thromboembolic complications in myelomatosis.-
Brit. Med. J., 1970, 3 : 438.
- 30- CHANDLER A.B.- In vitro thrombotic coagulation of
the blood.- Laboratory Investigation, 1958, 7 :
110.
- 31- COHEN A.S.- Amyloidosis.- New Engl. J. Med., 1967,
277 : 574.
- 32- CONNOR W.E., HOAK J.C., WARNER E.D.- Plasma free
fatty acids, hypercoagulability and thrombosis
in Thrombosis.- Nat. Acad. Sc. Washington D.C.
1969 : 355.
- 33- CONSTANTINIDES P.- Plaque fissures in human coro-
nary thrombosis.- J. Atheroscl. Research, 1966,
6 : 1.
- 34- COOPERBERG A.D., TERTELBAUM J.- The concentration
of antihemophilic globulin (A.H.G.) in patients
with coronary artery disease.- Ann. Int. Med.,
1961, 54 : 899.
- 35- COPLEY A.L.- Non newtonian behaviour of surface
layers of human plasma protein systems and a
new concept of the initiation of thrombosis.
- Biorheology, 1971, 8/2 : 79.
- 36- CRANLEY J.J.- Peripheral venous disease.- In
Current Diagnosis 3 ed. by Conn H.F., Conn R.B.
Jr. W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-
Toronto, 1971, p. 418.

- 37- CROWTHER D., DATENAN C.J.T.- Coagulation disorders in malignant disease.- Clinics in Haematology, 1972, 1 : 467.
- 38- CUGUDDA E.- Plasmocitoma con cryoglobulinemia e trombosi arteriose e venose multiple.- Minerva Med., 1952, 2 : 205.
- 39- DAVIDSON E., TOMLIN S.- The levels of the plasma coagulation factors in the post-operative period.- Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), 1963, 10 : 81.
- 40- DAVIS R.B., THEOLOGIDES A., KENNEDY B.J.- Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non malignant diseases.- Ann. Int. Med., 1969, 71 : 67.
- 41- DE CAMP P.T., CARRERA A.E., OCHSNER A.- The hypercoagulable state.- Surgery, 1968, 63 : 173.
- 42- DEJANOV I.I., ROBERTS H.R., NAUMOVSKI A.G., PENICK G.D.- Antithrombin deficiency in thrombophilia. A Biochemical evaluation of the plasma defect and its distinction from antitrypsin deficiency.- Cité par PENICK G.D., in Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), 1966, Suppl. 21 : 553.
- 43- DE LA PAVA S., PICKREN J.N.- Mast cells and thrombosis. A correlation study.- N.Y. St. J. Med., 1962, 62 : 1634.
- 44- DEPARIS H., QUEVNUILLIERS J.- Etiologies des embolies pulmonaires.- Rev. Prat. (Paris), 1967, 17 : 4825.
- 45- DEWEY W.C., BALE W.F., ROSE R.G., MARACK D.- Localisation of antifibrin antibodies in human tumor.- Acta Un. Int. Cancer, 1963, 19 : 185.
- 46- DEYKIN D.- The role of the liver in serum induced hypercoagulability.- J. Clin. Invest., 1966, 45 : 256.

- 47- DINE M.E., GUAY A.T., SNYDER G.H.- Hyperviscosity syndrome with IgA myeloma.- Am. J. Med. Sci., 1972, 264 : 111.
- 48- DINTENFASS L.- Viscosity and clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions.- Circ. Res., 1964, 14 : 1.
- 49- DINTENFASS L.- Some rheological factors in the pathogenesis of thrombosis.- Lancet, 1965, 2 : 370.
- 50- DINTENFASS L.- A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes.- Arch. Intern. Med., 1966, 118 : 427.
- 51- DOMÍZ C.A., FEIGIN E.V.- Cryoglobulinemia.- Arch. Intern. Med., 1957, 100 : 471.
- 52- DORMANDY T.A., EDELMAN J.B.- High blood viscosity : an aetiological factor in venous thrombosis.- Brit. J. Surg. 1973, 60 : 187.
- 53- DORRA M., BERGUE A., HENRY-BIABAUD E., COULBOIS J., BETOURNE C.- Endocardite marastique, amylose hépatique et cancer du rein.- Nouv. Presse Méd., 1972, 1 : 2375.
- 54- DUFFY J.L., LETTERI J., CINQUE T., POH SIUNG HSU P., MOLHO L., CHURG J.- Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Report of two cases with successful treatment of one.- Am. J. Med., 1973, 54 : 663.
- 55- DURHAM R.H.- Thrombophlebitis migrans and visceral carcinoma. In International conference on thrombosis and embolism, 1954, p. 487. Basel, ed. : Benno Schwabe & Co.
- 56- EGEBERG O.- Changes in the coagulation system following major surgical operations.- Acta Med. Scand., 1962 (a), 171 : 679.
- 57- EGEBERG O.- Blood coagulation in renal failure.-

- Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962 (b), 14 : 163.
- 58- EGEBERG O.- Antihemophilic A factor (factor VIII) and fibrinogen in human blood. A study on the question of a closer correlation between the levels of the two factors.- Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1962 (c), 14 : 230.
- 59- EGEBERG O.- Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia.- Thromb. Diath. Haemorrh. (Stuttg.), 1965, 13 : 516.
- 60- EISENBERG S.- Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction.- Circulation, 1966, 33 (Suppl. 2) : 10.
- 61- ELLISON R.C., BROWN J.- Fibrinolysis in pulmonary vascular disease.- Lancet, 1965, 1 : 786.
- 62- ENTICKNAP J.B., GOODING P.G., LANSLEY T.S., AVIS P.R.D.- Platelet size and function in ischaemic heart disease.- Journal of Atherosclerosis Research, 1969, 10 : 41.
- 63- FAHEY J.L.- Serum hyperviscosity syndrom.- J.A.M.A., 1965, 192 : 464.
- 64- FISHER B., FISHER E.R.- Experimental studies of factors which influence hepatic metastases. VIII : Effects of anticoagulants.- Surgery, 1961, 50 : 240.
- 65- FLANC C., KAKKAR V.V., CLARK E.M.D.- The detection of venous thrombosis of the left using 125 P labelled fibrinogen.- Brit. J. Surg., 1968, 55 : 742.
- 66- FLEMING H.A., BAILLY S.M.- Massive pulmonary embolism in healthy people.- Br. Med. J., 1966, 1 : 1322.
- 67- FLETCHER A.P., ALKJAERSIG N.- Laboratory diagnosis of intravascular coagulation in recent advances in Thrombosis, 1973, p. 87, ed. : Poller L. Churchill Livingstone, Edinburgh and London.

- 68- FOLEY J.F., KARLEN H., WATSON C.J.- Anticoagulant therapy of cryoglobulinemic ulcers in a case of Sjogren's Syndrome.- J.A.M.A., 1961, 176 : 149.
- 69- FRANK A.L., HOLYOKE E.D.- Tumor fluid thromboplastin activity.- Int. J. Cancer, 1968, 3 : 677.
- 70- FRAZER J.G., KAYE M.- Renal amyloidosis : a review of 12 cases.- Can. Med. Assoc. J., 1961, 85 : 967.
- 71- FREIMAN D.G.- Venous thrombo-embolic disease in medical and malignant states. In Thrombosis, 1969, p. 5. National Academy of Sciences, Washington D.C..
- 72- FRICK P.G.- Inhibition of conversion of fibrinogen to fibrin by abnormal proteins in multiple myeloma.- Am. J. Clin. Pathol., 1955, 25 : 1263.
- 73- GASTON L.W.- Studies on a family with an elevated plasma level of factor V (Pro-accelerin) and a tendency of thrombosis.- J. Pediatr., 1966, 68 : 367.
- 74- GLENARD F.- Contribution à l'étude des causes de la coagulation spontanée du sang à son issue de l'organisme ; application à la transfusion.- Thèse N° 50, 1875, Paris.
- 75- GLENNER G.G., TERRY W.D., ISERSKY C.- Amyloidosis : its nature and pathogenesis.- Semin. Hematol., 1973, 10 : 65.
- 76- GLUECK H.I., HONG A.- A circulating anticoagulant in IgA multiple myeloma. Its modification by penicilline.- J. Clin. Invest., 1965, 44 : 1866.
- 77- GLUECK C.J., LEVY R.I., GLUECK H.I., GRALNICK H.R., GRETEN H., FREDRICKSON D.S.- Acquired type I hyperlipoproteinemia with systemic lupus erythematosus, dysglobulinemia and heparin resistance.- Am. J. Med., 1969, 47 : 318.
- 78- GLUECK H.I., Mac KENZIE M.R., GLUECK C.J.- Crystalline IgG protein in multiple myeloma : Identifi-

cation effects on coagulation and on lipoprotein metabolism.- J. Lab. Clin. Med., 1972, 79 : 731.

- 79- GÖDAL H.C., HADSEN K., NISSEN-MEYER R.- Thromboembolism in patients with total proconvertin (factor VII) deficiency. A report of two cases. - Acta Med. Scand., 1962; 171 : 325.
- 80- GODEAU P., THIEBLOT P.- Les artériopathies oblitérantes non athéroscléreuses des membres inférieurs.- Rev. Prat. (Paris), 1972, 22 : 4067.
- 81- GREEN D., RUIZ G.- Coagulation abnormalities in sickle cell disease.- J. Lab. Clin. Med., 1968, 72 : 877.
- 82- GUEST M.M.- Circulatory effects of blood clotting, fibrinolysis and related hemostatic processes. In Handbook of physiology. Circulation, vol. III, p. 2231. Ed. : American physiological Society, Washington D.C. 1965.
- 83- GUNZ F.W.- Haemorrhagic thrombocythemia. A critical review.- Blood, 1960, 15 : 706.
- 84- HAINAUT J., HILTENBRAND C., BOCQUET M., DIENOT B., MASSEY J.- Données nouvelles sur les artériopathies du sujet jeune (Note préliminaire).- Ann. Méd. Interne (Paris), 1971, 122 : 472.
- 85- HARRISON C.V., MILNE M.D., STEINER R.E.- Clinical aspects of renal vein thrombosis.- Q. J. Med., 1956, 25 : 285.
- 86- HELLSTROM B., HOLMGREN H.- On the mast cells in the human vascular wall. A quantitative study on changes at different ages.- Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1955, suppl. 107 : 1.
- 87- HENSTELL H.H., FEINSTEIN M.- New theory of interference in clotting mechanism by abnormal plasma proteins.- Science, 1956, 123 : 1118.

- 88- HENSTELL H.H., FEINSTEIN M.- Interference of abnormal plasma proteins with the clotting mechanism.
- Am. J. Med., 1957, 22 : 381.
- 89- HENSTELL H.H., KLIGERMAN M.- A new theory of interference with the clotting mechanism: the complexing of aeglobulin with factor V, factor VII and prothrombin.- Ann. Intern. Med., 1958, 49 : 371.
- 90- HENSTELL H.H., KLIGERMAN M.- Hyperglobulinaemic thrombohaemorrhagic diathesis.- Nature, 1959, 183 : 978.
- 91- HENSTELL H.H.- Globulin and blood clotting.- Lancet, 1961, 2 : 829.
- 92- HIRSH J., Mc BRIDE J.A.- Increased platelet adhesiveness in recurrent venous thrombosis and pulmonary embolism.- Brit. Med. J., 1965, 2 : 797.
- 93- HUME M., CHAN Y.K.- Examination of the blood in the presence of venous thrombosis.- J.A.M.A., 1967, 200 : 747.
- 94- HUME M., CHAN Y.K.- Discrimination between normals and patients with venous thrombosis based on blood test.- In Thrombosis, ed. : National Academy of Sciences, Washington DC, 1969, p. 566.
- 95- INGRAM I.- Laboratory studies in migratory phlebitis, in International conference on thrombosis and embolism. Basel, 1964, ed. : Benno Schatoc & Co., p. 446.
- 96- ISACSON S.- Low fibrinolytic activity of blood and vein walls in venous thrombosis.- Scand. J. Haematol., 1971, Suppl. 16 : 1.
- 97- ISACSON S., NILSSON J.M.- Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent idiopathic venous thrombosis.- Acta chir. Scand., 1972, 138 : 313.

- 98- JACOBSSON K.- Studies on the determination of fibrinogen in human blood plasma.- Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1955, suppl. 14 : 7.
- 99- KALBFLEISCH J.M., BIRD R.M.- Cryofibrinogenemia. N. Engl. J. Med., 1960, 263 : 881.
- 100- Von KAULLA E., Von KAULLA K.N.- Antithrombin III and diseases.- Am. J. Clin. Pathol., 1967, 48 : 69.
- 101- Mc KAY D.G., WAHLE G.H.- Disseminated thrombosis in colon cancer.- Cancer, 1955, 8 : 870.
- 102- Mc KAY D.G.- Disseminated intravascular coagulation, an intermediary mechanism of disease.- Hoeber Medical Division, Harper & Row, Publishers Inc., New-York, 1965, p. 376.
- 103- KOPP W.L., BEIRNE G.J., BURNS R.O.- Hyperviscosity syndrom in multiple myeloma.- Am. J. Med., 1967, 43 : 141.
- 104- KORST D.R., KRATOCHVIL C.H.- Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans.- Blood, 1955, 10 : 945.
- 105- DRJASKOV B.A., KALISHEUSKAYA T.M., KOLOMINA S.M.- Blood anticoagulating system and malignant tumours.- Nature, 1969, 222 : 548.
- 106- LACKNER H.- Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias.- Semin. Hematol., 1973, 10 : 125.
- 107- LACOMBE M.J., SULTAN Y., CAEN J.- Défaut d'activation du système fibrinolytique après anoxie locale dans trois cas de maladie thrombo-embolique.- Presse Méd., 1971, 79 : 751.
- 108- LEE J.C.L., SPITTELL J.A.Jr., SAUER W.G., OWREN C.A.Jr., THOMPSON J.H. Jr.- Hypercoagulability associated with chronic ulcerative colitis : changes in blood coagulations factors.- Gastroenterology, 1968, 54 : 76.

- 109- LEVIN J., CONLEY L.C.- Thrombocytosis associated with malignant diseases.- Arch. Intern. Med., 1964, 114 : 497.
- 110- LIEBERMAN J.S., BORRERO J., URDANETA E., WRIGHT J.S.- Thrombophlebitis and cancer.- J.A.M.A., 1961, 177 : 542.
- 111- LIMAS C., WRIGHT J.R., MATSUZAKI M., CALKINS E.- Amyloidosis and multiple myeloma : A reevaluation using a control population.- Am. J. Med., 1973, 54 : 166.
- 112- LOEHRY C.A.- Pulmonary embolism in young adults.- Brit. Med. J., 1966, 1 : 1327.
- 113- MENACHÉ, D.- Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation. Etude in vitro.- Le Sang, 1960, 31 : 529.
- 114- MENACHÉ D.- Action des macroglobulines de la maladie de Waldenström sur la coagulation. Etude in vitro.- Ann. Biol. Clin. (Paris), 1962, 20 : 170.
- 115- MENON I.S., McCOLLUM J.P.K., GIBSON A.L.- Blood fibrinolytic activity in deep vein thrombosis.- Lancet, 1971, 1 : 242.
- 116- MERRILL E.W., COKELET G.C., BRITTEN A., WELLS R.E. Jr.- Non newtonian rheology of human blood - effect of fibrinogen deduced by "subtraction".- Circ. Res., 1963, 13 : 48.
- 117- MICHAELS M.- Cancer incidence and mortality in patients hancing anticoagulant therapy.- Lancet, 1964, 2 : 832.
- 118- MICHEL D., TOMIASI M., FAVRE-GILLY J., FAIVRE J., SCHOTT B.- Cancer ovarien avec thromboses vasculaires diffuses, atteintes endocardiques artérielle et veineuse, coagulation intravasculaire disséminée avec cryofibrinogène.- Nouv. Presse Méd., 1972, 1 : 2753.

- 119- MILLER S.P., SANCHEZ-AVALOS J., STEFANSKI J.,
ZUCKERMAN L.- Coagulation disorders in cancer.
I : Clinical and laboratory studies.- Cancer,
1967, 20 : 1452.
- 120- MOHLER E.R.Jr., KENNEDY J.N., BRACKMAN P.- Blood
coagulation and fibrinolysis in multiple myelo-
ma.- Am. J. Med. Sci., 1967, 253 : 325.
- 121- MOOLTEN S.E., VROMAN L.- The adhesiveness of blood
platelets in thromboembolism and hemorrhagic
disorders. I- Measurement of platelet adhesi-
veness by the glass wool filter.- Am. J. Clin.
Pathol., 1949, 19 : 701.
- 122- MORIAU M.- Inhibiteurs naturels de la fibrinolyse
et phénomènes thrombo-hémorragiques.- Ed.
ARSCIA, SA, Bruxelles, Librairie Maloine, SA,
Paris 6^e, 1970.
- 123- MUSTARD J.F., ROWSELL H.C., MURPHY B.A., DOWNNIEHG
H.G.- Diet and thromboformation. Quantitative
studies using an extra-corporeal circulation
in Pigs.- J. Clin. Invest., 1963, 42 : 1783.
- 124- NAEYE R.L.- Thrombotic disorders with increased
levels of antiplasmin and antiplasminogen.-
N. Engl. J. Med., 1961, 265 : 867.
- 125- NILEHN J.E., NILSSON I.M.- Coagulation studies in
different types of Myeloma.- Acta Med. Scand.,
1966, suppl. 445 : 194.
- 126- NILSSON I.M., KROOK H., STERNBY N.H., SODERBERG E.,
SODERSTROM N. - Severe thrombotic disease in a
young man with bone marrow and skeletal changes
and with a high content of an inhibitor in the
fibrinolytic system.- Acta Med. Scand., 1961,
169 : 323.
- 127- NILSSON I.M.- The development of thrombosis.
Thulé International Symposia, Stroke, ed. Nordiska
Bokhandeln, Stockholm, 1967, p. 191.

- 128- NILSSON I.M., HEDNER U.- Antithrombin III in various conditions, 1972 (in Press), cité par NILSSON I.M., ISACSON S. (1973).
- 129- NILSSON I.M., ISACSON S.- New aspects of the pathogenesis of thromboembolism.- Progress in Surgery, 1973, 11 : 46.
- 130- OGSTON C.M., OGSTON D.- Plasma fibrinogen and plasminogen levels in health and in ischaemic heart disease.- J. Clin. Pathol., 1966, 19 : 352.
- 131- OLWIN J.H., FAHEY J.L.- Ac globulin levels in thromboembolism.- Ann. Surg., 1950, 132 : 443.
- 132- O'MEARA R.A.Q.- Coagulative properties of cancer.- Irish J. Med. Sci., 1958, 394 : 474.
- 133- OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K.- Considerations regarding the pathogenesis of the plasmocytic dyscrasias.- Ser. Hematol., 1965, 4 : 28.
- 134- OSSERMAN E.F.- Plasma cell dyscrasias. Current clinical and biochemical concepts.- Am. J. Med., 1968, 44 : 256.
- 135- OWREN C.A. Jr., BOWIE E.J.W., DIDISHEIM P., THOMSON J.H. Jr., SPITTELL J.A. Jr.- Factor VIII and IgA types of hypercoagulability.- In Thrombosis, National Academy of Sciences, Washington DC, 1969, p. 573.
- 136- OWREN P.A.- Pathogénie de la thrombose.- Gazette Médicale de France, 1971, 78 : 1669.
- 137- PANDOLFI M., ISACSON J., NILSSON I.M.- Low fibrinolytic activity in the walls of veins in patients with thrombosis.- Acta Med. Scand., 1969, 186, 1.
- 138- PECHET L., ALEXANDER R.- Increased clotting factors in pregnancy.- N. Engl. J. Med., 1961, 265 : 1093.
- 139- PENICK G.D.- Blood states that predispose to thrombosis. In Thrombosis. National Academy of

Sciences, Washington DC, 1969, p. 553.

- 140- PENICK G.D., DEJANOV I.I., REDDICK R.L., ROBERTS H.R.- Predisposition to intravascular coagulation. Thromb. Diath. Haemorrh., 1966 (a), suppl. 21 : 543.
- 141- PENICK G.D., DEJANOV I.I., ROBERTS H.R., WEBSTER W.P.- Elevation of factor VIII in hypercoagulable states.- Thromb. Diath. Haemorrh., 1966 (b), suppl. 20 : 39.
- 142- PERKINS H.A., Mac KENZIE M.R., FUDENBERG H.H.- Hemostatic defects in Dysproteinemias.- Blood, 1970, 35 : 695.
- 143- PERLIN E., BRAKMAN P., BERG H.S., KIRCHNER P.T., HOQUIN R.B., ASTRUP T.- Enhanced blood coagulation and fibrinolysis in a patient with primary amyloidosis.- Thromb. Diath. haemorrh., 1971, 26 : 9.
- 144- PIGUET H., HAYET H., BASTIT P., DESHAYES P.- Les anomalies de l'hémostase au cours du myélome.- Rev. Rhum., 1971, 38 : 439.
- 145- PITNEY W.R., ELLIOTT M.H.- Plasma antihaemophilic factor concentrations in the Australian aborigines and in conditions associated with hyperglobulinemia.- Nature, 1960, 185 : 397.
- 146- PRESTON F.E., LEE D.- Fibrinolysis in Myelomatosis. - Acta Haematol. (Basel) 1972, 47 : 65.
- 147- PRESTON F.E., WARD M.A.- Acute renal failure in myelomatosis from intravascular coagulation.- Brit. J. Med., 1972, I, 604.
- 148- PROPP S., DYLONG V.M.- High antihaemophilic factor in multiple myeloma.- Nature, 1965, 207 : 206.
- 149- PRUZANSKI W., WATT J.G.- Serum viscosity and hyperviscosity syndrome in IgG multiple myeloma.- Ann. Intern. Med., 1972, 77 : 853.

- 150- PUDLAK P., VORLOVA Z., STEJSKAL J.- Unusual hemorrhagic diathesis and a typical primary amyloidosis.- *Acta Haematol.* (Basel), 1961, 25 : 321.
- 151- QUICK A.J.- Hemorrhagic diseases and thrombosis. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1966.
- 152- RABY C.- Coagulation intra-vasculaire disséminée et localisée.- Masson éd., Paris 6^e, 1970.
- 153- RATNOFF D.D.- The role of the blood clotting mechanism in the pathogenesis of thrombosis.- In *Thrombosis National Academy of Sciences*, Washington D.C., 1969, p. 339-344.
- 154- RECOEGZI E.- Occlusion of plasma proteins by human fibrin : Studies using trace labelled proteins.- *Brit. J. Haematol.*, 1968, 14 : 279.
- 155- RENAUD F., CALLARD C., LATOUR J.G.- Influence of the type of dietary saturated fatty acid on lipemia, coagulation and thrombosis in the rat. - *J. of Nutrition*, 1966, 90 : 433.
- 156- REVOL L., CREYSSEL R.- Manifestations cliniques des cryoglobulinémies.- *La Revue du Praticien*, 1968, 18 : 1717.
- 157- SAMAMA M., CONARD J., CIAVARELLA N., BILSKI-PASQUIER G.- La prédisposition à la thrombose peut-elle être dépistée au laboratoire ? - *Gazette Médicale de France*, 1971, 78-11 : 1683.
- 158- SAMAMA M.- Les mécanismes des thromboses.- *La Revue du Praticien*, 1973, 23 : 5349.
- 159- SANCHEZ-AVALOS J., SOONG B.C.F., MILLER S.P.- Coagulation disorders in cancer : II- Multiple myeloma.- *Cancer*, 1969, 23 : 1388.
- 160- SIMONE J.V., ABILDGAARD C.E., SCULMAN I.- Blood coagulation in thyroid dysfunction.- *New Engl. J. Med.*, 1965, 273 : 1057.

- 161- SISE H.S., MOSCHOS C.B., BECKER R.- On the nature of hypercoagulability.- Am. J. Med., 1962, 33 : 667.
- 162- SOONG B.C.F., MILLER S.P.- Coagulation disorders in cancer. III- Fibrinolysis and inhibitors.- Cancer, 1970, 25 : 867.
- 163- SOULIER J.P., LE BOLLOCH A.G.- Le test de tolérance à l'héparine in vitro : test d'hypocoagulabilité : son application au diagnostic des syndromes hémorragiques, test d'hypercoagulabilité : son application au diagnostic des thromboses.- Revue d'Hématologie, 1950, 5 : 148.
- 164- SPITTELL J.A.Jr., PASCUZZI C.A., THOMPSON J.H.Jr., OWREN C.A. Jr.- Acceleration of early stages of coagulation in certain patients with occlusive arterial or venous diseases use of a modified thromboplastin generation test to evaluate clot acceleration.- Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 1960, 35 : 37.
- 165- SPITTELL J.A.Jr., PASCUZZI C.A., THOMPSON J.H.Jr., OWREN C.A.Jr.- Accelerated thromboplastin generation in acute arterial occlusion complicating arteriosclerosis obliterans.- Ann. Int. Med., 1961, 55 : 765.
- 166- STRAUSS H.S., DIAMOND C.K.- Elevation of factor VIII (antihemophilic factor) during pregnancy in normal persons and in a patient with Von Willebrand's disease.- New Engl. J. Med., 1963, 269 : 1251.
- 167- SULTAN C., VARET B., GOUAULT M., TEXIER J., DREYFUS B.- Myélome et ostéocondensation (Discussion anatomo-clinique).- Nouv. Rev. Fr. Hématol., 1969, 9 : 435.
- 168- SWAN C.H.J., ALEXANDER-WILLIAMS J., COOKE W.T.- Fibrinolysis in colonic disease.- Gut., 1970, 11 : 588.
- 169- TALERMAN A.- Clinico-pathological study of multi-

- ple myeloma in Jamaica.- Brit. J. Cancer, 1969, 23 : 285.
- 170- TALERMAN A.- Thromboembolic complications in Myelomatosis.- Brit. J. Med., 1970, 3 : 709.
- 171- THOMAS D.P.- The platelet contribution to arterial and venous thrombosis.- Clinics in Haematology, 1972, 1 : 267.
- 172- TROUSSEAU A.- Phlegmatia alba dolens ; clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. 2ème éd., 3ème vol., éd. Baillière, Paris, 1865.
- 173- VENTURI J.- Di un caso di mielomi multiple.- Riforma Med., 1901, 17 : 675.
- 174- VIALA J.J., THOUVEREZ J.P., BELLEVILLE J., REVOL C., CROISAT P.- Etude de la coagulation du sang au cours des dysglobulinémies : myélomes et maladie de Waldenström. A propos de 48 observations.- Hémostase, 1963, 3 : 303.
- 175- VIGLIANDI F.M., HOROWITZ H.I.- Bleeding syndrome in a patient with IgA myeloma : Interaction of protein and connective tissue.- Blood, 1967, 29 : 823.
- 176- VOLPE R., BRUCE-ROBERTSON A., FLETCHER A.A., CHARLES W.B.- Essential cryoglobulinaemia.- Am. J. Med., 1956, 20 : 533.
- 177- WALDENSTROM J. - Diagnosis and treatment of multiple myeloma.- Grune and Stratton, New-York, 1970.
- 178- WALLGREN - Upsala - Lakaref Forh., 1920, 25 : 113. (Cité par WINTROBE M.H., Réf. cit.)
- 179- WALSH P.N.- The effect of dilution of plasma on coagulation : the significance of the dilution activation phenomenon for the study of platelet coagulant activities.- Brit. J. Haematol., 1972, 22 : 219.

- 180- WEISS H.J., KOCHWA S.- Antihaemophilic globulin (A.H.G.) in multiple myeloma and macroglobulinaemia.- Brit. J. Haematol., 1968, 14 : 205.
- 181- WELLS R.E.- Rheologic aspects of stasis in thrombus formation. In Thrombosis. National Academy of Sciences, Washington D.C., 1969, p. 469.
- 182- WESSLER S., REINER L., FREIMAN D.G., REINER S.M., LEITZMAN M.- Serum induced thrombosis. Studies of its induction and evolution under controlled conditions in vitro.- Circulation, 1959, 20 : 864.
- 183- WESSLER S., YIN E.T., GASTON L.W., NICOL I.- A distinction between the precursor and activated forms of clotting factors in the genesis of stasis thrombi.- Thrombos. Diath. Haemorrh., 1967, 18 : 12.
- 184- WESSLER S., YIN E.T.- Experimental hypercoagulable state induced by factor X. Comparison of the non activated and activated forms.- J. Lab. Clin. Med., 1968, 72 : 256.
- 185- WESSLER S.- The role of stasis in thrombosis. In Thrombosis. National Academy of Sciences, Washington D.C., 1969, p. 461.
- 186- WILLIAMS R.C. Jr.- Hyperviscosity syndromes.- Circulation, 1968, 38 : 450.
- 187- WINTROBE M.M., BUELL M.V.- Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. - Bull. Johns Hopkins Hosp., 1933, 52 : 156.
- 188- WINTROBE M.M.- Clinical Hematology. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1967, p. 318.
- 189- WOLF R.E., ALPERIN J.B., RITZMANN S.E., LEVIN W.C.- IgG K multiple myeloma with hyperviscosity syndrome. Response to plasmapheresis.- Arch. Intern.

Med., 1972, 129 : 114.

- 190- YGGE J.- Changes in blood coagulation and fibrinolysis during puerperum.- Am. J. Obst. Gynecol., 1969, 104 : 2.
- 191- YIN E.T., WESSLER S., BUTLER J.V.- Plasma heparin : A unique practical, submicrogram sensitive assay. - J. Lab. Clin. Med., 1973, 81 : 296.
- 192- ZAHAVI J., DREYFUS F.- An abnormal pattern of adenosine diphosphate induced platelet aggregation in acute myocardial infarction.- Thrombos. Diath. Haemorrh., 1969, 21 : 76.
- 193- ZILLIACUS H.- Venous thrombosis and intravascular aggregation of erythrocytes.- Acta Chir. Scand., 1950, 99 : 407.
- 194- ZUCKER M.B.- Platelet aggregation and release reactions induced by Adenosine Diphosphate and other physiologic substances. In Thrombosis. National Academy of Sciences. Washington D.C., 1969, p. 407.
- ~~XXXXXXXXXX~~

